

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА

К Л И Н И Ч Е С К И Й В Е С Т Н И К

Ежеквартальный научно-практический журнал

Год издания 19-й

Ответственная за выпуск номера:
д.м.н., профессор Е.И. Шарапова

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:

ПЕРВИЧНАЯ

МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ

К 30-летию ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

И.о. главного редактора: к.м.н. И.А. Егорова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.Т. АРУТЮНОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
М.И. ДАВЫДОВ – д.м.н., профессор
академик РАН и РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Е.Н. ЗАРУБИНА – д.м.н., профессор,
А.В. ЗУБАРЕВ (отв. секретарь) – д.м.н.,
профессор
В.Ф. КАЗАКОВ (зам. главного редактора) –
д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
В.С. КОЗЛОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
В.П. КУЛИЧЕНКО – к.м.н.
Н.Н. МАЛИНОВСКИЙ – д.м.н., профессор,
академик РАМН
О.Н. МИНУШКИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Е.Л. НИКОНОВ – д.м.н., профессор
В.Е. НОНИКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
Б.А. СИДОРЕНКО – д.м.н., профессор,
заслуженный деятель
науки РФ
Н.Б. ТРОИЦКАЯ – к.м.н.,
заслуженный врач РФ
П.С. ТУРЗИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ
В.П. ФОМИНЫХ – к.м.н., доцент,
заслуженный врач РФ
С.Б. ШЕВЧЕНКО – д.м.н., профессор
В.И. ШМЫРЕВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

**Издатель — ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»
Управления делами Президента Российской Федерации**

1 январь — март 2012 г.

CONTENTS
to the journal "Kremljovskaya
Medicina. Clinichesky Vestnik"
No 1, 2012

Yegorova I.A.

- 8** State Federal Budget Institution
"Polyclinic Unit No 3" subordinate to
the Affair Management Department of
the President of Russian Federation

Sharapova E.I.

- 9** "Polyclinic Unit No 3" - 30 years on the
watch of people's health

MEDICAL AND SANITARY AID

Actual problems

Sharapova E.I., Rusakova N.I., Burkov S.G., Minina E.S.,
Kolesnikova A.V., Maximenko O.K., Pikalova N.I.,
Poluyanov N.V., Bikov D.V., Savelyeva M.I.

- 12** A concept of perfecting polyclinical
and out-patient aid in Polyclinic Unit
No 3

Yegorova I.A., Nikonov E.L., Polubentzeva E.I.,
Kulichenko V.P., Solovyeva I.A., Kravtsova N.N.

- 17** Standardization of polyclinical
and out-patient practice in
interdisciplinary treatment of patients

Molchanov K.I., Buzunov R.V., Nikonov E.L., Vakhlov A.N.,
Sharapova E.I., Albeyeva Z.R.

- 25** Development of somnological service
in medical institutions of the General
Medical Administration of Affair
Management Department of the
President of Russian Federation

Troitzkaya N.B., Blokhin V.M., Gavryutina I.V.,
Ovcharenko E.Yu., Steshin V.Yu.

- 30** Simulative technologies for perfecting
urgent medical aid to children

Andreyevskaya E.M., Minina E.S., Novozhenova E.V.,
Mosolova N.Yu., Shishlacheva O.V., Minushkina L.O.

- 34** Assessment of cardio-vascular
risk factors and their correction in

СОДЕРЖАНИЕ
журнала «Кремлевская медицина.
Клинический вестник»
№ 1, 2012

Егорова И.А.

- 8** Федеральное государственное бюд-
жетное учреждение «Поликлиника
№ 3» Управления делами Президен-
та Российской Федерации

Шарапова Е.И.

- 9** ФГБУ «Поликлиника № 3» - 30 лет на
страже здоровья

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-
САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ

Актуальные проблемы

Шарапова Е.И., Русакова Н.И., Бурков С.Г., Минина Е.С.,
Колесникова А.В., Максименко О.К., Пикалова Н.И.,
Полуянова Н.В., Быков Д.В., Савельева М.И.

- 12** Концепция совершенствования
амбулаторно-поликлинической
помощи на базе ФГБУ
«Поликлиника № 3»

Егорова И.А., Никонов Е.Л., Полубенцева Е.И.,
Куличенко В.П., Соловьева И.А., Кравцова Н.Н.

- 17** Стандартизация амбулаторно-
поликлинической практики на
основе разработки
междисциплинарных планов
ведения больных

Молчанов К.И., Бузунов Р.В., Никонов Е.Л., Вахлаков А.Н.,
Шарапова Е.И., Альбеева З.Р.

- 25** Развитие сомнологической службы
в лечебных учреждениях Главного
медицинского управления
Управления делами Президента РФ

Троицкая Н.Б., Блохин Б.М., Гаврютина И.В.,
Овчаренко Е.Ю., Стешин В.Ю.

- 30** Симуляционные технологии в
совершенствовании оказания
неотложной помощи детям

Андреевская Е.М., Минина Е.С., Новоженова Е.В.,
Мосолова Н.Ю., Шишлячева О.В., Минушкина Л.О.

- 34** Анализ факторов сердечно-
сосудистого риска и их коррекция

в амбулаторно-поликлинической практике

Минина Е.С., Мартынова Е.В., Пикалова Н.И., Колесникова А.В., Максименко О.К., Полуянова Н.В.

39 Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий на поликлиническом уровне

Бурдина Е.Г., Сергеева Е.А., Юринова С.В., Вахлаков А.Н., Грибунов Ю.П., Полубояринова Л.Т., Минушкин О.Н.

42 Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике

Шиндина Т.С., Зверков И.В., Бурдина Е.Г., Володин Д.В., Осокина А.П., Тугова Ю.Е., Минушкин О.Н.

49 Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*

Андреевская Е.М., Максименко О.К., Полуянова Н.В., Петрова Н.А., Минушкина Л.О., Ивлева А.Я.

54 Первичная профилактика артериальной гипертензии у женщин на основе персонифицированной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений

Савельева М.И., Самарина И.Н., Самойлова О.С., Кашеева Н.Е., Еременко Н.Н.

60 Качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом

Новые технологии и инновации

Васильченко С.А., Сергеева Т.А., Валитова Л.Н., Хабарова Е.Г., Бурков С.Г.

65 Ультразвуковая визуализация верхнечелюстных пазух: опыт применения при синуситах в амбулаторных условиях

Бурков С.Г., Букова Л.В., Майорова Е.М.

69 Изучение кровотока в сосудах брюшной полости при язвенной болезни желудка

polyclinical and outpatient practice

Minina E.S., Martinova E.V., Pikalova N.I., Kolesnikova A.V., Maximenko O.K., Poluyanov N.V.

39 Antithrombotic therapy in patients with atrium fibrillation in a polyclinic unit

Burdina E.G., Sergeyeva E.A., Yurinova S.V., Vakhlov A.N., Gribunov Yu.P., Polybojarinova L.T., Minushkin O.N.

42 Differential diagnostics of cholestasis syndrome in polyclinical and outpatient practice

Shindina T.S., Zverkov I.V., Burdina E.G., Volodin D.V., Osokina A.P., Tugova Yu.E., Minushkin O.N.

49 Clinico-morphological characteristics of duodenal ulcer not associated with *Helicobacter pylori*

Andreyevskaya E.M., Maximenko O.K., Poluyanov N.V., Petrova N.A., Minushkina L.O., Ivleva A.Ya.

54 The primary prophylactics of arterial hypertension in women under the personalized control for cardio-vascular complication risks

Savelyeva M.I., Samarina I.N., Samoilova O.S., Kasheyeva N.E., Yermenko N.N.

60 The quality of life in patients with chronic myeloleukemia

New technologies and innovations

Vasilchenko S.A., Sergeyeva T.A., Valitova L.N., Khabarova E.G., Burkov S.G.

65 Ultrasound visualization of maxillary sinusitis: our experience in out-patient practice

Burkov S.G., Bukova L.V., Mayorova E.M.

69 Examination of bloodflow in vessels of the abdominal cavity in patients with stomach ulcers

Savelyeva M.I., Samoilova O.S., Samarinia I.N.,
Kascheyeva N.E., Yermenko N.N.

**73 Results of therapeutic drug monitoring
in patients with chronic
myeloleukemia**

Surikov V.N., Grigoryeva Yu.V.

**77 Immunotherapy in the complex
treatment of patients with chronic
bacterial prostatitis**

Minushkin O.N., Zverkov I.V., Loranskaya I.D.,
Tugova Yu.E., Burdina E.G.

**81 A new technology in treating
gastroesophageal reflux disease**

Smirnov M.S., Khatkevich M.I.

**85 Our experience of complex
informatization with system Interin
PROMIS in a multiprofile
curative-prophylactic institution**

**Out of the experience in
polyclinical practice**

Kolesnikova A.V., Ivleva A.Ya., Minina E.S., Vorontzova Yu.A.

**90 Markers of cardiologic insufficiency for
the diagnostics of diastolic dysfunction
in patients with cardiac
fibrillation**

Burkov S.G., Alekseyeva E.P., Khomyakova N.A.

**94 Peculiarities of eradication therapy
for Helicobacter pylori in patients with
bronchoobstructive diseases**

Sharapova E.I., Molchanova L.N., Vasilenko L.V.

**99 Ozonotherapy for treating
inflammatory diseases in lower parts
of female genitalia**

Stuklov N.I., Strelnikov M.N., Naumova I.N., Minina E.S.

**102 Diagnostics and treatment of anemias
in female reproductive system
diseases**

Troll V.G., Таптапова С.Л., Sergeyeva T.A., Mikhailova L.A.,
Chuchueva N.G., Kozlov V.S.

**105 Long-term results of complex therapy
for larynx diseases**

Савельева М.И., Самойлова О.С., Самарина И.Н.,
Кашеева Н.Е., Еременко Н.Н.

**73 Результаты терапевтического
лекарственного мониторинга у
пациентов с хроническим
миелолейкозом**

Суриков В.Н., Григорьева Ю.В.

**77 Иммуноterapia в комплексном
лечении больных хроническим
бактериальным простатитом**

Минушкин О.Н., Зверков И.В., Лоранская И.Д.,
Тугова Ю.Е., Бурдина Е.Г.

**81 Новая технология лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни**

Смирнов М.С., Хаткевич М.И.

**85 Опыт комплексной информатиза-
ции многопрофильного лечебно-
профилактического учреждения на
основе системы Интерин PROMIS**

**Из опыта
поликлинической практики**

Колесникова А.В., Ивлева А.Я., Минина Е.С., Воронцова Ю.А.

**90 Маркеры сердечной
недостаточности в диагностике
диастолической дисфункции левого
желудочка у лиц с мерцательной
аритмией**

Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Хомякова Н.А.

**94 Особенности эрадикационной
терапии Helicobacter pylori у
больных с бронхообструктивными
заболеваниями**

Шарапова Е.И., Молчанова Л.Н., Василенко Л.В.

**99 Лечение воспалительных
заболеваний нижних отделов
женских половых путей с
использованием озонотерапии**

Стуклов Н.И., Стрельникова М.Н., Наумова И.Н., Минина Е.С.

**102 Диагностика и лечение анемий при
заболеваниях органов женской
репродуктивной системы**

Троль В.Г., Таптапова С.Л., Сергеева Т.А.,
Михайлова Л.А., Чучуева Н.Г., Козлов В.С.

**105 Отдаленные результаты
комплексного лечения
заболеваний гортани**

Ли И.М., Федина Г.Г.

110 Вертебрально-базилярная недостаточность, обусловленная натальной краниоцервикальной травмой

Бурдина Е.Г., Юринова С.В., Полубояринова Л.Т., Минушкин О.Н., Цыганов С.Е., Фомина Л.В., Зубарев А.В.

114 Опухоль Клацкина (клиническое наблюдение)

Стуклов Н.И., Стрельникова М.Н., Минина Е.С.

119 Особенности лечения анемии у женщин со злокачественными заболеваниями половых органов

Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулешова А.Г., Шиндина Т.С., Бурдина Е.Г.

123 Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

**В помощь
практическому врачу**

Кикта С.В., Дробизhev М.Ю., Бурков С.Г.

127 Клинические проявления и особенности терапии депрессий в практике гастроэнтеролога

Бурков С.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Кулакова Н.И., Леонова В.И., Подопригора Н.В., Григорьева Е.В.

131 Современные возможности диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени в поликлинической практике

Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А., Деев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Константинов В.В., Кукушкин С.К., Лельчук И.Н., Платонова Е.В.

136 Результаты популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России»

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Голикова З.Н.

139 Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих

Li I.M., Fedina G.G.

110 Vertebro-basilar insufficiency because of natal craniocervical trauma

Burdina E.G., Yurina S.V., Poluboyarinova L.T., Minushkin O.N., Tziganov S.E., Fomina L.V., Zubarev A.V.

114 Klatzkin tumour (clinical observation)

Stuklov N.I., Strelnikova M.N., Minina E.S.

119 Peculiarities of anemia treatment in women with malignant genitalia pathologies

Minushkin O.N., Osokina A.P., Shuleshova A.G., Shindina T.S., Burdina E.G.

123 Long-term results of successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with duodenal ulcer

To a practitioner

Kikta S.V., Drobizhev M.Yu., Burkov S.G.

127 Clinical manifestations and peculiarities of depression therapy in gastroenterologist's practice

Burkov S.G., Godunova S.A., Gurova N.Yu., Yegorova N.V., Kulakova N.I., Leonova V.I., Podoprighora N.V., Grigoryeva E.V.

131 Modern possibilities for diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty disease of the liver in polyclinic practice

Zhukova V.A., Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Deyev A.D., Khudjakov M.B., Alexandri A.L., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Kukushkin S.K., Lelchuk I.N., Platonova E.V.

136 Results of multicenter population trial "Stress, Aging and Health in Russia"

Minushkon O.N., Maslovsky L.V., Shuleshova A.G., Golikova Z.N.

139 Prophylactics of gastrointestinal bleedings in patients receiving anticoagulation and/ or

antiaggregation therapy

Suyundukova A.S., Yeremina S.S., Blokhin B.M.,
Polunina V.V., Kagramanova K.G., Kiselevich O.K.

142 Diagnostics of tubercular infection in children with atopic diseases

Reviews

Vinogradova E.P., Arkhipova T.V.

145 Computerized perimetry in therapeutic practice

Kashin S.V., Ivanikov I.O., Burdina E.G.

147 Diagnostics of early stomach cancer in polyclinical practice

Kislyakova M.V., Malofiyevskaya E.V.,
Chuprik-Malinovskaya T.P., Matyakin G.G.

154 A diagnostic algorithm of visualization techniques before radial therapy in patients with prostatic cancer

Miscellanea

Semenova V.B., Pashinyan A.G., Saakyan S.A., Baranova N.V.,
Gordijenko E.S., Ivanova O.V., Kolmogorova I.V.

157 Our experience of using modern hydratative agents in the complex treatment of patients with atopic dermatitis

Kalininskaya A.A., Mashin A.G., Antipenko S.V.

159 Validity of hospital-replacing technologies in urology

Ivanova M.A., Ignatenko I.V., Pavlova T.M.

163 Sociological factors responsible for developing drug addiction

Kazakova A.V., Solovova L.D., Lineva O.I.

166 Prophylactics of gestation complications in the first trimester of pregnancy

антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию

Суюндукова А.С., Еремина С.С., Блохин Б.М.,
Полунина В.В., Каграманова К.Г., Киселевич О.К.

142 Диагностика туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями

Обзоры

Виноградова Е.П., Архипова Т.В.

145 Компьютерная периметрия в терапевтической практике

Кашин С.В., Иваников И.О., Бурдина Е.Г.

147 Диагностика раннего рака желудка в поликлинической практике

Кислякова М.В., Малофиевская Е.В.,
Чуприк-Малиновская Т.П., Матякин Г.Г.

154 Диагностический алгоритм методов визуализации перед лучевой терапией у больных раком предстательной железы

Разное

Семенова В.Б., Пашинян А.Г., Саакян С.А., Баранова Н.В.,
Гордиенко Е.С., Иванова О.В., Колмогорова И.В.

157 Опыт применения современных гидратирующих средств в комплексном лечении пациентов с atopическим дерматитом

Калининская А.А., Машин А.Г., Антипенко С.В.

159 Обоснованность стационарзамещающих технологий в урологии

Иванова М.А., Игнатенко И.В., Павлова Т.М.

163 Социологические факторы развития наркотической зависимости

Казакова А.В., Соловова Л.Д., Линева О.И.

166 Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности

Садовская Ю.Е., Константинова И.С., Битова А.Л.,
Блохин Б.М., Клитвина Г.А.

169 Синдром Веста (клиническое наблюдение)

Полуэктов М.Г., Блохин Б.М., Тарасенко Е.С.

174 Расстройства дыхания во сне при болезнях нервной системы у детей и взрослых

Громова Н.И., Гордейчук И.В., Кожанова Т.В., Кюрегян К.К.,
Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.

180 Особенности течения и опыт противовирусной терапии хронического гепатита при дельта-инфекции

Дарий Е.В., Гарманова Т.Н., Бедретдинова Д.А.

185 Оценка риска рака предстательной железы с использованием различных калькуляторов

Игнатенко И.В.

189 Оценка качества оказания противотуберкулезной помощи в современных условиях

Павлов Н.Б.

192 Профилактика осложнений стоматологических вмешательств у пациентов с соматической патологией

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 01.08.2012 г.

Подписано в печать 29.10.2012 г.

Формат 62х94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 10,1. Усл. печ. листов 12. Тир. 1000. Зак.

Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 года

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

Sadovskaya Yu.E., Konstantinova I.S., Bitova A.L.,
Blokhin B.M., Klitvina G.A.

169 Vesta syndrome (clinical observation)

Poluektov M.G., Blokhin B.M., Tarasenko E.S.

174 Breathing disorders during sleep in children and adults having nervous system diseases

Gromova N.I., Gordeichuk I.V., Kozhanova T.V., Kuregyan K.K., Ilchenko L.Yu., Mikhailov M.I.

180 Peculiarities of treatment of chronic hepatitis in delta-infection and effects of antiviral therapy

Dariy E.V., Garmanova T.N., Bedretdinova T.N.

185 Assessment of risk factors for prostatic cancer using various calculators

Ignatenko I.V.

189 Assessment of antituberculous aid quality level in modern conditions

Pavlov N.B.

192 Prophylactics of complications after stomatological interventions in patients with somatic pathologies

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати
и информации
Российской Федерации под названием «Кремлевская
медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Адрес редакции:
121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

Тел.: (499) 140-20-78

Факс: (499) 149-58-27

www.unmc.su, www.кремлевская-медицина.РФ

Зав. редакцией А.П. Якушенкова



Уважаемые читатели журнала!

Исполнилось 30 лет федеральному государственному бюджетному учреждению «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ – одному из крупнейших амбулаторно-поликлинических учреждений нашей страны. Исторические вехи развития поликлиники связаны с внедрением передовых форм организации амбулаторной помощи. Несмотря на смену названий учреждения, для пациентов имя Поликлиники № 3 всегда остается гарантом неизменно высокого качества кремлевской медицины.

Сегодня коллектив ФГБУ «Поликлиника № 3» оказывает медицинскую помощь в рамках обязательного и добровольного медицинского страхования по 47 специальностям. В учреждении работают 5 профессоров, 9 докторов и 88 кандидатов медицинских наук, 4 заслуженных врача России, 24 отличника здравоохранения, 142 врача высшей квалификационной категории.

Являясь первичным амбулаторным звеном оказания медицинской помощи, поликлиника тесно сотрудничает со стационарами, реабилитационным центром и санаторно-курортными учреждениями, соблю-

дая преемственность ведения больных на всех этапах лечения.

Многолетний опыт организации отражает лучшие традиции кремлевской медицины, и в первую очередь ежегодное диспансерное обследование пациентов с оценкой состояния здоровья, выявлением неэпидемических заболеваний на ранних стадиях и факторов риска их развития, разработкой рекомендаций первичной и вторичной профилактики, а также активным наблюдением во время амбулаторного лечения пациентов, которым требуется коррекция параметров утраченного здоровья. Особое внимание уделяется работе с лицами из группы риска развития социально значимых заболеваний: сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, онкологических заболеваний.

Профилактическая направленность деятельности врачей Поликлиники № 3 приносит свои плоды: среди контингента, получающего медицинскую помощь в поликлинике, отмечается неуклонное сокращение основных показателей заболеваемости, в том числе снижение частоты инфарктов миокарда и инсультов у лиц трудоспособного возраста, преобладает выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях, что способствует повышению эффективности лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов.

В настоящем выпуске журнала представлены публикации, отражающие опыт оказания медицинской помощи в условиях современной многопрофильной поликлиники, врачи которой постоянно совершенствуют свои знания и навыки, внедряют современные инновации и новые медицинские технологии в повседневную практику.

И.о. начальника
Главного медицинского управления
Управления делами Президента РФ
к.м.н. И.А. Егорова



**ФГБУ «Поликлиника № 3» –
30 лет на страже здоровья**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации, открытая в 1981 г. и получившая свое первое наименование как Центральная поликлиника Четвертого Главного управления при Министерстве здравоохранения РСФСР, в ноябре 2011 г. отметила 30-летнюю дату с момента своего образования.

Оснащенная современным оборудованием и укомплектованная квалифицированными медицинскими кадрами, поликлиника имеет огромный опыт работы с пациентами - работниками центральных органов государственной власти различной категории, а в постсоветское время и с пациентами, прикрепленными на медицинское обслуживание страховыми компаниями в системе добровольного медицинского страхования.

За период своего существования поликлиника и ее персонал пережи-

ли несколько реорганизаций, связанных с распадом СССР и появлением на мировой арене нового государства – Российской Федерации. Структурные преобразования, происходившие в органах государственной власти, коснулись и медицинских учреждений системы кремлевской медицины. Несмотря на все трудности начала 90-х годов для правительственной медицины, и поликлиники в частности, в 1995–1996 гг. наметились и положительные тенденции в укреплении материально-технической базы, создании новых диагностических подразделений, внедрении передовых медицинских технологий.

Так, в 1996 г. был создан Диагностический центр, включенный в состав поликлиники на правах структурного подразделения. В составе Диагностического центра были развернуты: радиоизотопная лаборатория, магнитно-резонансный томограф, компьютерный томограф, кабинеты ультразвуковой диагностики, тредмил-тест и эндоскопический кабинет, существенно расширившие диагностические возможности поликлиники. Для освоения новых методик работы на высокотехнологичной аппаратуре ряд сотрудников поликлиники были направлены в США для прохождения стажировки на базе крупных диагностических центров. В 1997 г. после реконструкции операционных хирургического отделения, проведенной совместно с фирмами «Сименс» и «Карл-Цейс», было введено в строй новое подразделение поликлиники – стационар одного дня. В этом же году стоматологическое отделение было полностью переоснащено новыми стоматологическими установками «Сирона» фирмы «Сименс». Закупка современной ультразвуковой

аппаратуры позволила уже в 1999 г. создать еще одно новое структурное подразделение – отделение ультразвуковой диагностики. Также были переоснащены современной диагностической аппаратурой несколько отделений: офтальмологическое, отоларингологическое, функциональной диагностики и ряд других подразделений поликлиники.

Созидательная работа всего коллектива в значительной степени способствовала дальнейшему укреплению ее материально-технической базы, внедрению новейших методик в лечебно-диагностический процесс, созданию новых подразделений поликлиники, востребованных практикой.

В условиях бюджетного недофинансирования и постепенного перехода к страховой медицине поликлиника приступила к освоению открывшихся возможностей внебюджетной деятельности. В настоящее время активно осваивается работа со страховыми компаниями в системе добровольного медицинского страхования.

Вставшие перед руководством новые задачи потребовали совершенствования кадровой политики. На вакантные должности заведующих терапевтическими отделениями были назначены молодые квалифицированные врачи-терапевты. В штатном расписании поликлиники появились должности научных руководителей, основной задачей которых было активное привлечение врачебного персонала к научно-практической работе, изучению, разработке и внедрению новых лечебно-диагностических методик, повышению теоретических знаний и освоению практических навыков работы с новыми методиками.

За период 2003–2006 гг. в поликлинике были созданы новые подразделения: отдел информационных технологий, приступивший к автоматизации лечебно-диагностических процессов, административно-управленческой и хозяйственной деятельности поликлиники, а также кафе-бар, обеспечивший горячим питанием персонал и пациентов; в лаборатории радиоизотопной диагностики смонтирован позитронно-эмиссионный томограф, качественно изменивший возможности диагностики онкологических заболеваний. Дальнейшее развитие получила работа персонала поликлиники в системе добровольного медицинского страхования.

В период 2006–2009 гг. в поликлинике наблюдался подъем хирургической активности специалистов-хирургов, акушеров-гинекологов, урологов, офтальмологов и отоларингологов. На базе обновленного стационара одного дня стали успешно проводиться оперативные вмешательства, не требующие длительного пребывания в стационарных условиях.

С середины 2009 г. внедряется новая утвержденная концепция развития поликлиники на период до 2012 г., в которой выделены следующие приоритетные направления:

- обеспечение эффективного планирования кадровых, финансовых и иных материальных и нематериальных ресурсов на основе ведомственных нормативов;
- переоснащение лечебно-диагностических подразделений высокотехнологичным оборудованием, аппаратурой и приборами;
- внедрение в работу медицинского персонала целевых ведомственных программ, унифицированных алгоритмов обследования пациентов и лечения различных заболеваний;

- создание Центра восстановительной медицины для реабилитации больных с различной патологией, проведения оздоровительных мероприятий пациентам с факторами риска, реализации программы «Здоровый образ жизни»;

- внедрение в работу персонала системы управления качеством на основе разработанных стандартов и новейших информационных технологий.

Результаты производственной деятельности поликлиники за 2010 - 2011 гг. подтвердили действенность принятой концепции ее дальнейшего развития.

В нашей поликлинике всегда уделялось большое внимание пациентам старших возрастных групп, численность которых значительно возросла за последние 3 года, что потребовало создания новой геронтологической концепции работы поликлиники. В начале 2012 г. был разработан комплексный медико-социальный подход к сохранению здоровья, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов старше 60 лет.

Активное внедрение в практику работы персонала положений концепции способствовало качественной и своевременной обработке и глубокому анализу большого массива данных медицинского, финансово-экономического и хозяйственного характера, формированию в рамках единого пространства медицинской

ответственности управленческого и федерального значения. Проведена большая созидательная работа по улучшению сервисных услуг. Рентгеновское, стоматологическое отделения, отделение ультразвуковой диагностики пополнились новейшим высокотехнологичным диагностическим оборудованием. Продолжается поэтапный капитальный ремонт здания поликлиники. На третьем этаже развернуто терапевтическое отделение, включающее специалистов узкого профиля, для обеспечения медицинскими услугами пациентов, прикрепленных к поликлинике страховыми компаниями.

Сотрудники поликлиники проводят большую маркетинговую и рекламную работу, информируя о предоставляемых медицинских услугах в СМИ, создан и успешно продвигается сайт поликлиники в Интернете.

Таким образом, ФГБУ «Поликлиника № 3» благодаря оснащению современным высокотехнологичным оборудованием и укомплектованности высокопрофессиональными кадрами, которые следуют высоким деонтологическим принципам и традициям кремлевской медицины, и впредь будет прочно стоять на страже здоровья человека.

Д.м.н., профессор Е.И. Шарапова,
главный врач ФГБУ «Поликлиника № 3»,
Москва

Концепция совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи на базе ФГБУ «Поликлиника № 3»

Е.И. Шарапова, Н.И. Русакова, С.Г. Бурков, Е.С. Минина, А.В. Колесникова, О.К. Максименко, Н.И. Пикалова, Н.В. Полуянова, Д.В. Быков, М.И. Савельева

ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

Один из четырех приоритетных национальных проектов в нашей стране ориентирован на реформирование отечественного здравоохранения, а его главное направление связано с модернизацией амбулаторно-поликлинической службы. Но модернизация амбулаторно-поликлинической службы невозможна без учета изменившейся демографической ситуации в нашей стране, связанной с ростом числа лиц старших возрастных групп. Это совпадает с мировыми тенденциями развития здравоохранения на современном этапе. В статье, посвященной актуальной проблеме оказания медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста в РФ, предлагается концепция совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи на базе ФГБУ «Поликлиника № 3» с учетом изменившейся демографической ситуации.

Необходимость реализации комплексного медико-социального подхода к сохранению здоровья, увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни у лиц старше 60 лет обусловлена статистическими данными, касающимися возрастных особенностей, структурой заболеваемости и смертности обслуживаемого бюджетного контингента, а также ранее накопленным опытом работы с лицами пожилого и старческого возраста. Определены цели и задачи концепции, в рамках которых разработаны принципы ее реализации, характеризующиеся профилактической и реабилитационной направленностью. Показаны существующие на сегодняшний день в ФГБУ «Поликлиника № 3» возможности для реализации данной концепции.

Ключевые слова: амбулаторно-поликлиническая помощь, демография.

One of our four priority national projects is orientated for reforming our national public health system, and its main direction lies in modernization of out-patient-polyclinical service. No modernization of out-patient-polyclinical service is possible without considering changes in the demographic situation in our country characterized with an increasing number of people in senior age groups. Such tendency in our public health sector coincides with modern world tendencies. The present article devoted to the actual problems of medical aid to people of elderly and old age in Russia proposes a concept for perfecting polyclinical and out-patient service considering the changed demographic situation. The authors present their experience in realizing the proposed concept in Polyclinic Unit No 3.

Statistical findings, age peculiarities, morbidity and mortality rates among old patients whose medical service is paid from the budget as well as authors' experience in treating such category of patients indicate a necessity to implement a complex medico-social approach to protecting health, increasing life-span and improving quality of life in people older than 60. Purposes and tasks of the concept have been defined. They have a prophylactic and rehabilitative tendency. Current possibilities of Polyclinic Unit No 3 for implementing the discussed concept are shown.

Key words: out-patient-polyclinical service, demography.

Ведущим звеном отечественного здравоохранения является амбулаторно-поликлиническая помощь. Это самый массовый вид медицинской помощи, обеспечивающий высококвалифицированное медицинское обслуживание населения. В стране постоянно растет сеть амбулаторно-поликлинических учреждений, и в них ежегодно получают лечение до 80% всех больных. Амбулаторно-поликлинические учреждения являются главным звеном в диспансеризации населения, всех профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и улучшение здоровья граждан. Уровень работы этих учреждений, качество поликлинической помощи во многом зависят от правильной, научно обоснованной и рациональной организации их деятельности. В настоящее время наблюдается возрастание значимости на глобальном уровне первичной медико-санитарной помощи, представляющей совокупность медико-социальных и санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на оздоровление, профилактику

неинфекционных и инфекционных заболеваний, лечение и реабилитацию населения. Один из четырех приоритетных национальных проектов в нашей стране ориентирован на реформирование отечественного здравоохранения, а его главное направление связано с модернизацией амбулаторно-поликлинической службы. Но модернизация амбулаторно-поликлинической службы невозможна без учета изменившейся демографической ситуации в нашей стране, связанной с ростом числа лиц старших возрастных групп. Это совпадает с мировыми тенденциями развития здравоохранения на современном этапе.

В настоящее время в Москве и России в целом существует проблема эффективной медицинской помощи лицам пенсионного возраста [1, 4]. Данная проблема является одной из важных составляющих неблагополучной демографической ситуации в нашей стране, в которой можно выделить следующие неблагоприятные факторы [2, 3]:

- превалирование смертности над рождаемостью;

- постарение населения в связи с низкой рождаемостью;
- увеличение числа инвалидов;
- низкая средняя продолжительность жизни.

Как известно [4], самым активным защитником старческого возраста был римский политический деятель и философ Марк Тулий Цицерон (106-43 гг. до н. э.), написавший в 44 г. до н.э. диалог “Катон старший, или о старости”, где он мастерски защищает и восхваляет пожилой возраст как наиболее ценный для человека и для общества в целом. Согласно Цицерону, для мудрого человека старший возраст — самый драгоценный период жизни, так как страсти успокаиваются и более не затуманивают рассудок. Кроме того, человек в старости владеет таким сокровищем, как накопленный опыт. Больших высот можно достигнуть путем размышления благодаря силе характера и здравому смыслу; во всем этом старые люди превосходят молодых.

В 1991 г. ООН заявила о разработке принципов с руководящими указаниями по вопросам независимости, участия, ухода, реализации творческого потенциала и достоинства личности в отношении пожилых людей [3].

С учетом всего вышеизложенного особую важность для нашей страны приобретает качественная медицинская помощь лицам преклонного возраста. Сотрудниками ФГБУ «Поликлиника №3» предлагается новая концепция совершенствования геронтологической помощи, а сама поликлиника — в качестве клинической базы для апробирования данной концепции.

Статистические предпосылки концепции по улучшению медицинской помощи пациентам старше 60 лет

В РФ в настоящее время 21,6% населения имеет пенсионный возраст, из них доля лиц старше 70 лет составляет 55,5%. Число инвалидов 12,8 млн на 142,9 млн населения свидетельствует о том, что в ближайшие годы каждый десятый человек может стать инвалидом [5].

В нашей поликлинике всегда уделялось большое внимание пациентам старших возрастных групп, постоянно совершенствовалась структура организации медицинской помощи — от создания геронтологических отделений (что оказалось нецелесообразным) до выделения геронтологических участков в составе терапевтических отделений.

В настоящее время в ФГБУ «Поликлиника № 3» функционируют 4 терапевтических отделения, в каждом из которых по 4 общетерапевтических и 5 геронтологических участков. На геронтологических участках обслуживаются пациенты старше 65 лет. В среднем на одном общетерапевтическом участке наблюдаются 498 пациентов, на геронтологическом — 273 пациента. За последние 3 года отмечается сдвиг возрастного состава бюджетного контингента в сторону старшей возрастной группы. При практически стабильной численности бюджетного контингента (+111 человек) за период с 2009 г. количество лиц старше 60 лет увеличилось на 884 пациента, из них старше 70 лет — на 568 человек.

Анализ возрастного состава общетерапевтических участков на 14.03.12 г. показал, что число лиц старше 65 лет: в 1-м терапевтическом отделении составляет 630 человек (из них старше 70 лет 319 человек), во 2-м — 463 человек (из них старше 70 лет 164 человек), в 3-м — 351

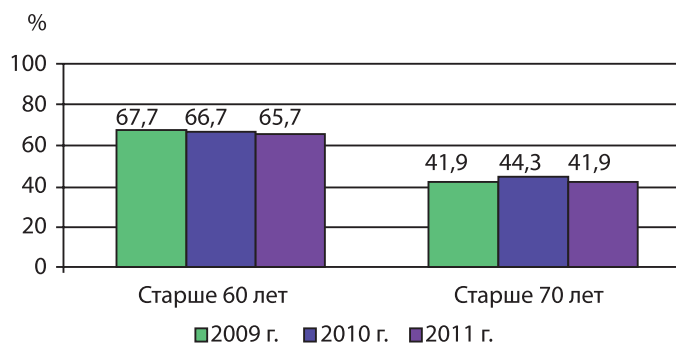


Рис. 1. Динамика бюджетного контингента в ФГБУ «Поликлиника № 3» за 2009, 2010 и 2011 гг., %.

человек (из них старше 70 лет 107 человек), в 4-м — 641 человек (из них старше 70 лет 291 человек).

Динамика бюджетного контингента в ФГБУ «Поликлиника №3» за 2009, 2010 и 2011 гг. представлена на рис. 1.

Из вышеизложенного следует, что в каждом отделении имеется необходимое и достаточное количество пациентов для формирования еще одного геронтологического участка, что позволит повысить качество обслуживания работающего контингента, в том числе госслужащих. Другой путь решения данной проблемы — увеличение количества геронтологических пациентов на 1 участке до 300 с учетом того, что 1017 пациентов не посещают поликлинику, а наблюдаются на дому всеми врачами отделения.

Бюджетный контингент в ФГБУ «Поликлиника №3» в 2011 г. насчитывал 13 410 человек разного возраста (табл. 1).

Таким образом, 65,8% пациентов от всего бюджетного контингента составили лица старше 60 лет, из них 45,8% — старше 70 лет, причем работающих лиц в 2011 г. выявлено 582 человека, что составляет 4,34%.

На дому наблюдаются терапевтами 1017 пациентов, которые не могут посещать поликлинику в связи с преклонным возрастом и состоянием здоровья, частота осмотров на дому составляет 1 раз в 4 мес.

В структуре общей заболеваемости бюджетного контингента заболеваемость пациентов старше 60 лет составила 84,4 %, а впервые выявленные заболевания за-

Таблица 1
Возрастная структура бюджетного контингента ФГБУ «Поликлиника №3» в 2011 г.

Возраст, годы	Количество пациентов	
	абс.	%
60-64	1231	9,2
65-69	1450	10,8
70-74	2761	20,6
75-79	1463	10,9
80-84	1132	8,4
85 и старше	792	5,9
Итого старше 60 лет	8829	65,8
Из них старше 70 лет	6148	45,8
Всего ...	13 410	100,0

Таблица 2

Сводные данные о заболеваемости бюджетного контингента в 2011 г.

Общее число	Общая заболеваемость	На 1000	Впервые выявленная заболеваемость	На 1000
Бюджетный контингент	167 810	12 513,8	6877	512,8
Лица старше 60 лет	141 573	16 035,0	4092	463,5

регистрированы в этой возрастной группе в 60% случаев (табл. 2).

Всего за 2011 г. зарегистрировано 89 случаев острого инфаркта миокарда, из них 81 случай (91%) у пациентов старше 60 лет, 106 случаев острого нарушения мозгового кровообращения, из них 100 случаев (94,3%) у пациентов старше 60 лет.

Всего в 2011 г. выявлено 259 случаев онкологических заболеваний, из них 237 (91,2%) у лиц старше 60 лет. В запущенной стадии (4-я клиническая группа) заболевание диагностировано у 26 пациентов, из них у 25 пациентов старше 60 лет, в том числе у 21 пациента старше 70 лет.

Столь высокая заболеваемость контингента данной возрастной группы влечет за собой ежегодный рост нагрузки на скорую помощь, помощь на дому, потребности в госпитализации. Число вызовов по помощи на дому на 1 пациента составило 0,5, а на пациента старше 60 лет — 0,7. Всего осмотрено на дому 5733 пациента старшей возрастной группы, что от общего количества вызовов ($n=5944$) за 2011 г. составило 97%. Количество вызовов скорой помощи на 1 пациента поликлиники в 2011 г. составило 0,8 для пациентов старше 60 лет, а на весь бюджетный контингент — 0,6; госпитализировано экстренно 39,4% пациентов старше 60 лет, всего процент экстренной госпитализации бюджетного контингента составил 38,3.

Из госпитализированных в 2011 г. в плановом порядке лица старше 60 лет составили 85,3% (3741 человек из 4384), госпитализация по линии СМП составила 82% (1364 человек из 1642) пациентов данной возрастной группы. Всего за 2011 г. умерли 269 пациентов, из них 260 (96,6%) старше 60 лет. В структуре причин смерти первое место занимает сердечно-сосудистая патология, второе — онкологические заболевания. Динамика смертности бюджетного контингента в различных возрастных группах представлена в табл. 3. Среди контингента поликлиники средняя продолжительность жизни мужчин составляет $76,6 \pm 5,8$ года, женщин — $79,2 \pm 4,9$ года.

В ФГБУ «Поликлиника №3» большое внимание уделяется поддержанию здоровья пожилого контингента, выделены группы врачей-терапевтов, специализирующихся по геронтологии. Специализированные службы неврологии, офтальмологии, кардиологии, ревматологии, ЛОР, пульмонологии, кардиологии, гинекологии, урологии, аудиологическая лаборатория и т.д. с современным оборудованием осуществляют всестороннюю диагностическую, лечебную и профилактическую поддержку лиц пенсионного возраста.

Таблица 3

Динамика смертности бюджетного контингента в различных возрастных группах за 2009, 2010 и 2011 гг.

Возраст, годы	Число умерших среди бюджетного контингента			На 1000 контингента данного возраста		
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
60 – 64	10	11	7	6,5	7,8	5,7
65 – 69	25	14	15	13,2	8,7	10,3
70 – 74	42	56	44	16,4	20,4	15,9
75 – 79	47	35	39	35,9	26,0	26,7
80 – 84	47	74	71	43,9	64,9	62,7
85 и старше	108	91	80	170,3	123,6	101,0
Лица трудоспособного возраста	5	5	7	1,4	1,2	1,8
Всего ...	284	287	263	21,4	21,3	19,6

Концепция — создание комплексного медико-социального подхода к сохранению здоровья, увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни у лиц старше 60 лет.

Цели концепции:

- сохранение и улучшение здоровья пожилых людей;
- сокращение прямых и косвенных потерь общества за счет снижения заболеваемости и смертности населения;
- обеспечение максимально возможной продолжительности жизни;
- повышение качества жизни пожилого человека;
- удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи.

Основные задачи концепции:

- увеличение объемов мероприятий по профилактике заболеваний;
- сокращение сроков восстановления утраченного здоровья;
- повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения.

Принципы реализации концепции:

- создание амбулаторной патронажно-реабилитационной медицинской службы (рис. 2);
- расширение стационарзамещающих методик/технологий;
- создание узкопрофильных, специализированных кабинетов, которые учитывают особенности течения, диагностики, лечения и реабилитации распространенных заболеваний у пожилых людей;
- создание системы непрерывного повышения квалификации медицинских работников по специальности «Гериатрия»;
- внедрение IT-технологий в обслуживание пожилого контингента (введение записи к врачам через интернет, sms-оповещения о записи на прием, электронного рецепта).

Оказание хирургических лечебных услуг проводится в специализированных подразделениях, также



Рис. 2. Схема амбулаторной патронажно-реабилитационной медицинской службы на базе ФГБУ «Поликлиника №3».

оснащенных на самом современном уровне. Лапароскопические и эндоскопические операции при лечении хирургической, урологической, гинекологической, дерматокосметологической, офтальмологической, онкологической патологии с использованием лазера и электрокоагуляции осуществляются в стационаре одного дня. Принципы работы поликлиники по внедрению стационарзамещающих технологий представлены в виде схемы на рис. 3.

Общеизвестен факт, что с возрастом для поддержания функционирования органов и систем многие врачи вынуждены назначать комплекс химиопрепаратов, что вызывает различные побочные эффекты и осложнения.

Об этом же свидетельствуют данные ВОЗ, согласно которым назначение химиопрепаратов — краеугольного камня современной западной европейской и американской медицины — на 50% оказывает лечебное действие, а на 50% — побочное.

Проблемы медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте были суммированы в работе Л.И. Дворецкого в 2001 г. [6]:

- Необходимость назначения *более одного лекарственного препарата* в связи с наличием нескольких заболеваний.
- Необходимость *длительного применения* медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний.



Рис. 3. Схема работы поликлиники по внедрению стационарзамещающих технологий.

- Нарушение *фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов* на фоне возрастных изменений органов и систем, а также имеющейся патологии.
- Нарушение *комплаенса* — недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии.

У лиц пожилого и старческого возраста существуют выраженные особенности всасывания лекарственных средств (ЛС), а именно [6]:

- Снижение кислотности желудочного сока приводит к снижению абсорбции ЛС.
- Замедление моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обуславливает снижение общего количества усвоившегося вещества.
- Снижение гастроинтестинального кровотока вызывает уменьшение абсорбции микронутриентов.
- Снижение функций ферментообразования, функций поджелудочной железы, печени, изменения белкового обмена ухудшают транспорт и фиксирование в организме ЛС.
- Ограничение потребления жиров неблагоприятно сказывается на поступлении жирорастворимых ЛС.
- Нарушения образования мицелл, отсутствие щелочной среды в просвете кишечника, нарушение метаболизма в энтероцитах и лимфооттока, недостаточная секреция желчи приводят к нарушению всасывания жирорастворимых ЛС.
- Заболевания желудка и кишечника (гастриты, энтерит, пониженная кислотность желудочного сока), профузные поносы затрудняют всасывание и водорастворимых ЛС.
- После оперативных вмешательств на ЖКТ развивается хронический гастрит, атрофия желудочного эпителия, что приводит к снижению выработки внутреннего фактора и снижению абсорбции ЛС.

В связи с тем что организм пожилого человека имеет особенности в виде снижения всасывания ЛС, уменьшения скорости метаболизма ЛС и снижения выделения лекарств из организма, дозы и количество одновременно принимаемых пациентом лекарств должны быть меньше среднетерапевтических и применяемых в более молодых возрастных группах [6].

Таким образом, борьба с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста — это профилактика побочных реакций ЛС и уменьшение экономического бремени на бюджет.

Достижения современной медицины позволяют увеличить продолжительность активной интеллектуальной и физической жизни благодаря наличию таких факторов, как:

- лекарственные препараты с хорошей доказательной базой;
- высокотехнологичная медицинская помощь (аортокоронарное шунтирование, стентирование);
- хорошо разработанные методики физической, психологической и социальной реабилитации.

Ввиду опасности полипрагмазии при назначении медикаментов все большее внимание нами уделяется немедикаментозной реабилитации.

В подразделениях *реабилитологической* направленности постоянно осуществляется разработка реабилитационных программ комплексного воздействия с опти-

мальным сочетанием немедикаментозных и медикаментозных методов:

- использование прикладных методик акупунктуры: электро-, магнито-, лазеропунктуры в борьбе с острой и хронической болью;
- применение медикаментозных блокад с глюкокортикоидными, фармакопунктуры хондропротекторами при вертеброгенной и суставной патологии;
- использование гирудотерпии в лечении вертеброгенных радикулопатий;
- освоение и внедрение аппаратной кинезитерапии, тракционных методик;
- применение электростимуляции с полипрограммируемыми возможностями;
- применение аутоотрационных аутомобилизационных техник на основе восточных систем.

Наличие современного диагностического и лечебного оборудования в сочетании с высокопрофессиональными кадрами позволило накопить уникальный опыт диагностики, лечения и реабилитации ряда нозологических форм.

Кинезитерапия - дифференцированная и дозированная разработка суставов и мышц конечностей. Имеет большие преимущества при ведении пациентов с артрологической и посттравматической патологией, применяется в 2 вариантах: активная и пассивная. При активной кинезитерапии используются аппараты «Ормед» для разработки суставов и мышц конечностей. При пассивной кинезитерапии используются роботизированные аппараты «Артромот» для разработки тазобедренного, коленного и плечевого суставов. Тракционная компьютеризированная система «Чаттануга Тритон ДТС» позволяет осуществлять тонкодифференцированную и дозированную тракцию шейного, поясничного отделов позвоночника и суставов верхней конечности.

Детензоротерапия — метод щадящего вытяжения позвоночника, исключительно комфортен для пациентов, действует мягко, постепенно и надежно.

Аппаратный пневмомассаж на физиокомбайне «Интеллект Адвансед Калор Комбо» востребован при широком спектре проблем костно-мышечной системы, а также используется у пациентов с повышенной массой тела и целлюлитом. С помощью данного аппарата можно проводить лазеропунктуру, электропунктуру и ультразвуковую терапию.

Электростимуляция аппаратами «Цефар Митта-600» и «Цефар рехаб Х2» позволяет эффективно восстанавливать пожилых пациентов с периферическими и центральными парезами, контрактурами, миопатиями посттравматического, постоперационного генеза, опущением мышц тазового дна и др.

Аутоотрационные аутомобилизационные техники на основе отдельных восточных упражнений, заимствованных из систем цигун, йоги и пилатес трансформированных через призму оптимальной биомеханики для дифференцированного воздействия при болезнях костно-мышечной системы, для общей релаксации при психосоматической патологии.

Гирудотерапия — метод лечения при помощи пиявок. В течение 15 лет применения данного метода при дискогенных радикулопатиях было пролечено 229 лиц пенсионного возраста от 55 лет и старше на фоне МРТ-

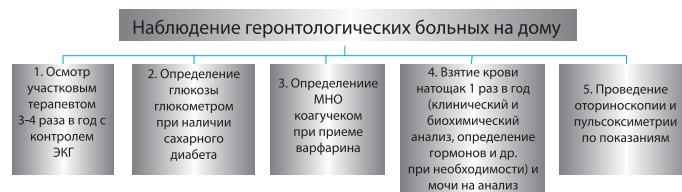


Рис. 4. Структура работы по проведению мониторинга геронтологических больных на дому.

мониторинга, которым проведено от 2 до 15 сеансов гирудотерапии в течение курса. Общее улучшение, выражавшееся в купировании болевого синдрома и регрессе клинической симптоматики, достигнуто у 95 %, не отмечено у 4%, ухудшение наступило у 1% пациентов, 3-летняя ремиссия наблюдалась в 82,5% случаев. Улучшение в виде положительной динамики на МРТ с регрессом грыжи межпозвоночного диска наблюдалось у 65% пациентов. Контрольная группа той же возрастной категории составила 163 человека, у них использовали другие методы реабилитации, за исключением гирудотерапии. Общее улучшение, выражавшееся в купировании болевого синдрома и регрессе клинической симптоматики, достигнуто в 77%, не отмечено в 20%, ухудшение наступило в 3%, 3-летняя ремиссия имела в 49% случаев. Улучшение в виде положительной динамики на МРТ с регрессом грыжи межпозвоночного диска наблюдалось у 14 % пациентов.

Таким образом, уже сегодня в ФГБУ «Поликлиника № 3» осуществляется реализация концепции оказания геронтологической помощи пациентам:

- проводится **диспансеризация** пациентов старше 60 лет;
- осуществляется **динамическое наблюдение** геронтологических пациентов (кратность наблюдения зависит от нозологической формы заболевания);
- реализуются **стационарзамещающие технологии** в амбулаторно-поликлинических условиях (проводятся курсы сосудистой и метаболической терапии в процедурном кабинете и стационаре одного дня, внутривенная лазеро- и УФО-терапия, озонотерапия);
- осуществляется **плановая и экстренная госпитализация** при острых заболеваниях и обострении хронических;
- разработан и активно проводится мониторинг геронтологических пациентов на дому (рис. 4).

Реализация геронтологической концепции развития ФГБУ «Поликлиника №3» осуществляется на основе принципов преемственности оказания медицинской помощи, медицинского обслуживания и работы в «команде», которые были разработаны еще в годы существования Советского Союза (рис. 5). Коллектив поликлиники не только не растерял данный уникальный опыт, но и приумножил его на основе современных технологий и инноваций. Использование принципа преемственности дает реальную возможность повышения пенсионного возраста, продолжительности и качества активной жизни и как следствие уменьшения нагрузки на пенсионную систему.

Таким образом, ФГБУ «Поликлиника №3» имеет все необходимые возможности для создания и внедрения комплексного медико-социального подхода к сохранению здоровья, увеличению продолжительности жизни

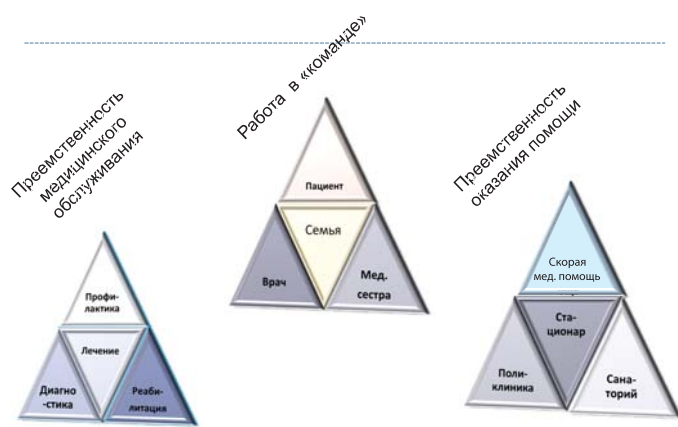


Рис. 5. Схема преемственности советской системы здравоохранения.

ни и улучшению качества жизни у лиц старше 60 лет, а именно: высокие профессиональные знания и навыки персонала, оснащенность поликлиники современной диагностической и лечебной техникой, высокое качество оказания медицинской помощи в полном соответ-

ствии «Стандартам оказания медицинской помощи», этические принципы «Кремлевской медицины», ответственная кадровая политика, гибкость в пересмотре стереотипов и тесная работа в «команде»; ориентация на креативность и новаторство сотрудников, а также высокий кредит доверия пациентов, наработанный за 30 лет существования поликлиники.

Литература

1. Альперович В. Социальная геронтология. Серия «Учебник и учебные пособия». Ростов н/Д.: Феникс, 1997. 576 с.
2. Яценюнская Р.С., Беленькая И.Г. Социальная геронтология. М.: Владос, 1999. 213 с.
3. Теория социальной работы: Учебное пособие. М.: Владос, 2001. 132 с.
4. Василенко Н.Ю. Социальная геронтология. Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 2003. 143 с.
5. Официальный сайт ГМЦ Росстата <http://www.gmcgks.ru/>
6. Дворецкий Л.И. Пожилой больной. М.: Русский врач, 2001. 144 с.

Стандартизация амбулаторно-поликлинической практики на основе разработки междисциплинарных планов ведения больных

И.А. Егорова¹, Е.Л. Никонов², Е.И. Полубенцева², В.П. Куличенко¹, И.А. Соловьева², Н.Н. Кравцова²

¹ Главное медицинское управление УД Президента РФ, ² ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

В статье представлена методика планирования клинических процессов на основе разработки планов ведения больных с установленным диагнозом в лечебном учреждении (критических путей). Зарубежный и отечественный опыт показывает, что разработка и применение планов ведения больных позволяют улучшить результаты медицинской помощи, повысить медицинскую безопасность пациентов и оптимизировать расходы.

Ключевые слова: планы ведения, критические (клинические) пути, управление технологическими процессами.

The article presents a technique for planning clinical processes (critical ways) based on the authors' experience for treating patients with an established medical diagnosis. Experience of our doctors as well as foreign ones has shown that treatment planning improves results, increases patient's safety and optimize financial expenses.

Key words: treatment plans, critical (clinical) ways, technological process management.

Одним из важнейших направлений реформ в области здравоохранения является дальнейшее развитие первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которая в основном выполняется в амбулаторно-поликлинических условиях.

Однако доступность этого важнейшего и во многом определяющего показатели здоровья населения вида медицинской помощи неуклонно снижается. Это явление обусловлено прежде всего постоянно возрастающей нагрузкой на амбулаторно-поликлиническое звено в связи с увеличением продолжительности жизни населения и соответствующим ростом числа больных хроническими неинфекционными заболеваниями, смертельные осложнения которых (инфаркт миокарда и мозговой инсульт) могут быть достоверно предотвращены путем эффективной профилактики и лечения.

Кроме того, внедрение новых медицинских технологий, медикаментозной терапии ведет к росту стоимости медицинской помощи и новым требованиям к квалифи-

кации кадров и организации их взаимодействия. На смену традиционной ПМСП приходит персонифицированная медицина — «первичная помощь, ориентированная на пациента», которая предусматривает значительные временные затраты «семейных» врачей на куриацию пациентов [1, 3].

В 2008 г. в докладе ВОЗ, посвященном проблемам ПМСП, «Сегодня актуальнее, чем когда либо» особое беспокойство экспертов вызывает растущая «фрагментированность» медицинской помощи, когда «чрезмерная специализация медицинских учреждений и специалистов ... препятствует внедрению целостного подхода к медицинскому обслуживанию отдельных людей и семей и не учитывает необходимость обеспечения непрерывности в оказании помощи» [1].

В настоящее время амбулаторно-поликлинические учреждения работают в новых условиях, характеризующихся одновременной реализацией множества сложных

технологических процессов, с большим числом участников, высоким медицинским риском и значительной стоимостью. Однако методы управления этим сложнейшим производством остаются неизменными на протяжении последних 50 лет, что, безусловно, ведет к низкой удовлетворенности пациентов медицинской помощью, очередям и недостаточной медицинской эффективности [7, 10, 11, 15].

Обозначенная проблема не является уникальной для российского здравоохранения и не связана напрямую с уровнем финансирования [1,9]. В одном из последних докладов ВОЗ в 2007 г. констатируется: «Хотя мир никогда не обладал таким мощным арсеналом технологий для лечения болезней и продления жизни, разрыв в уровнях здоровья продолжает расширяться. Есть острая необходимость повысить эффективность систем здравоохранения» [19].

В сложившихся условиях необходимо внедрение хорошо апробированных промышленных методов менеджмента в работу амбулаторно-поликлинических учреждений, основанных на управлении технологическими процессами с применением стандартизации и информатизации [14].

Этапы управления технологическими процессами (рис. 1) предусматривают организацию работы по идентификации процесса, планированию, мотивации персонала, организации выполнения, мониторинга, выявления отклонений и анализ их причин, внесение необходимых изменений для устранения и профилактики отклонений [10].

Одним из эффективных методов планирования лечебно-диагностических процессов является методика построения критических путей, заимствованная из промышленного производства, где она используется для управления проектами.

Критический путь – это оптимальный по времени и последовательности план выполнения элементов оказания медицинской помощи врачами, медицинскими сестрами и другим штатом сотрудников лечебного учреждения при определенной нозологии или процедуре, разработанный в целях оптимизации использования

ресурсов клиники, достижения максимально возможного качества помощи, минимизации задержек и отклонений [17]. Синонимами являются английские термины «critical pathways», «clinical pathways», «care maps» [13, 17, 18]. Для исключения ассоциаций с медициной неотложных состояний впоследствии слово «критический» было заменено на «клинический». В российской медицине на протяжении уже двух веков существует понятие формализованного плана лечения, в связи с чем авторы первого проекта в стране по внедрению методологии построения критических путей в ЛПУ сочли возможным предложить в качестве аналога термин «план ведения», который и использовался в последующих проектах [2, 4, 5].

Первую версию методики разработки клинических путей в практической медицине предложила К. Zander [17]. Метод оказался простым, удобным и эффективным способом планирования объемов диагностики и лечения, времени и последовательности их выполнения медицинским персоналом различных служб и подразделений у пациентов с установленным диагнозом. Кроме того, использование материалов доказательной медицины (клинических рекомендаций, систематических обзоров и пр.) в качестве основы для разработки клинического пути позволяет применять эту технологию для формирования программ поддержки принятия клинического решения. В ряде современных медицинских информационных систем предусмотрена возможность автоматического формирования листа медицинских назначений и мониторинга его выполнения на основе созданных в ЛПУ клинических путей.

Применение метода клинических путей в различных ЛПУ на протяжении 20 лет убедительно продемонстрировало эффективность этого метода управления технологическими клиническими процессами. В клиниках, разрабатывающих клинические пути (планы ведения), удалось добиться достоверного уменьшения продолжительности лечения (на 30–40%), частоты осложнений и существенного снижения финансовых затрат (на 10–20%) [6, 8, 12, 13, 18].

Международная комиссия по аккредитации медицинских организаций (JCI) включила в раздел стандар-

тов по курации пациентов обязательные требования к ЛПУ по наличию порядка координации лечения каждого пациента, использованию клинических рекомендаций и разработке клинических путей (рис. 2) [16].

Однако следует особо отметить, что традиционно планы ведения разрабатываются для ведения больных в условиях стационара, тогда как в амбулаторно-поликлинической практике этот метод фактически не используется.

Врачи ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации (далее – поликлиника) в 2011 г. приступили к формированию планов ведения пациентов с установленным заболеванием. Ниже представлена используемая нами методика разработки междисциплинарных планов ведения боль-

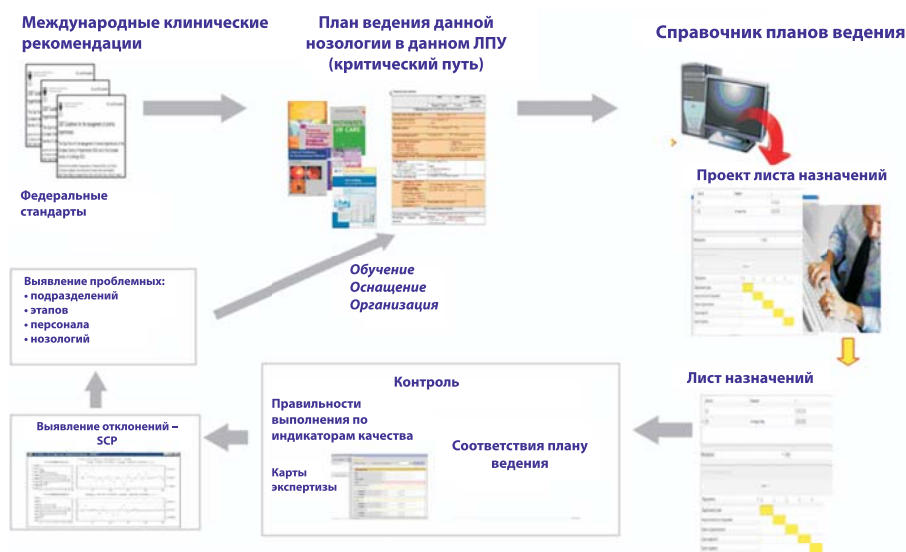


Рис. 1. Этапы управления клиническими технологическими процессами. Планирование на основе метода построения критических путей (планов ведения). Медицинская информационная система «Практика».



Рис. 2. Стандарты JCI (извлечение). Клинические рекомендации и клинические пути.

ных, курируемых в амбулаторно-поликлинических условиях.

Работа по созданию планов ведения в ЛПУ предусматривает выполнение ряда этапов.

1. Определение перечня нозологий, для которых будут разрабатываться планы ведения.

Планы ведения разрабатываются для ведения заболеваний, характеризующихся наиболее частой обращаемостью, высоким риском осложнений, значительными финансовыми затратами, а также при внедрении новых медицинских технологий.

Для выбора нозологий целесообразно использовать данные статистических годовых отчетов ЛПУ.

В таблице представлены 10 нозологических форм заболеваний, по поводу которых пациенты наиболее часто обращаются в поликлинику. Эти всего 10 из 2737 нозологий, обозначенных кодами в МКБ-10, в совокупности являются причиной 41% всех врачебных посещений.

2. Разработка и согласование единого электронного формата плана ведения.

3. Формирование междисциплинарных рабочих групп разработчиков.

Группа должна включать представителей всех этапов выполнения диагностических и лечебных процессов, в том числе при необходимости и средний медицинский персонал. Численность группы целесообразно ограничить 8–12 участниками.

4. Подготовка проектов планов ведения рабочими группами. Этот этап разработки включает подбор клинических рекомендаций, нормативных документов (федеральные стандарты и порядки оказания медицинской помощи), изучение методических документов, описание технологических процессов и особенностей взаимодействия персонала при ведении пациентов с данным заболеванием, формирование и рецензирование проекта плана.

5. Обсуждение проекта плана на врачебной конференции.

6. Утверждение плана ведения приказом главного врача в качестве методического пособия для врачей при оказании медицинской помощи больным данным заболеванием.

7. Организация практического внедрения плана ведения: семинары для врачей, обеспечение электронного доступа к документу, включение в медицинскую информационную систему.

8. Организация мониторинга выполнения плана ведения, в том числе с использованием индикаторов качества.

9. Анализ выявленных в процессе мониторинга отклонений и разработка мер по их профилактике и устранению. Внесение при необходимости изменений в план.

10. Систематический пересмотр плана ведения при появлении новых данных доказательной медицины, внедрении новых технологий, изменении нормативных требований.

Особо следует отметить, что планы ведения разрабатываются для случаев с установленным диагнозом и не предусматривают методическую поддержку дифференциального диагностического поиска. Документ должен быть кратким и представленным в виде таблиц.

Выбор медицинских мероприятий, включаемых в план ведения, следует производить с учетом доказательств их эффективности и безопасности (по данным международных и российских клинических рекомендаций профессиональных врачебных ассоциаций). Также необходимо выделить обязательные методы диагностики и лечения, а для дополнительных – кратко обозначить медицинские показания.

Формат таблиц и структуру плана ведения следует сделать едиными для всех клинических отделений независимо от специальности. В противном случае врачи не смогут использовать документ, подготовленный коллегами из других подразделений. Формат плана ведения должен быть также согласован с персоналом, поддерживающим МИС, что позволит в дальнейшем облегчить включение документа в электронные модули формирования листа назначений и автоматической экспертизы качества медицинской помощи.

Структура плана ведения в поликлинике больного с установленным заболеванием представлена на рис. 3, фрагменты плана ведения больных гипертонической болезнью, разработанного сотрудниками поликлиники, — на рис. 4–6.

В заключение следует сказать, что методика планирования медицинских технологических процессов на основе разработки планов ведения отвечает задачам,

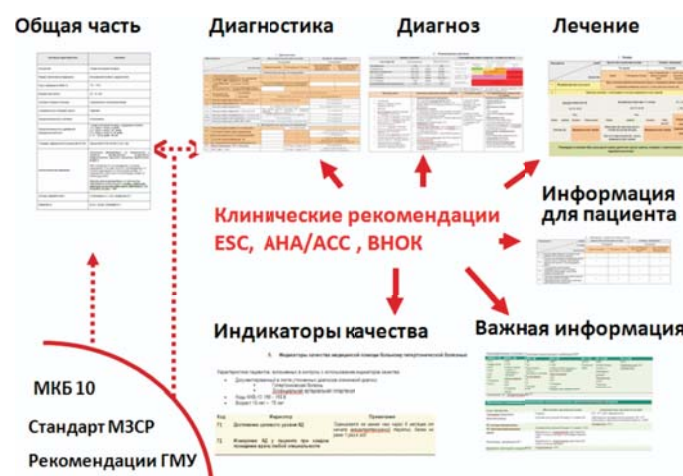


Рис. 3. Структура плана ведения больных гипертонической болезнью в поликлинике.

ФГБУ «Политклиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПЛАН ведения больных гипертонической болезнью

Основан на рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов,
федеральных стандартах оказания медицинской помощи и
рекомендациях Европейского общества кардиологов

Москва 2011 год

Общая информация

Основные характеристики	Описание
Номенклатура	Гипертоническая болезнь
Раздел клинической медицины	Внутренние болезни, кардиология
Код и название по МКБ-10	I10 - I13.9
Возрастная группа	18 - 75 лет
Условия оказания помощи	Амбулаторно-поликлиническая
Специальность лечащего врача	Терапевт
Продолжительность лечения	Пожизненно
Продолжительность временной нетрудоспособности	Гипертоническая болезнь, ухудшение течения: 1 ст. (криз 1 типа) 3-5 дней; 2 ст. (криз 1 типа) 7-20 дней; 2 ст. (криз 2 типа) 18-30 дней; 3 ст. 25-30 дней, МСЭК
Стандарт медицинской помощи МЗСР РФ	Приказ МЗСР РФ № 254 от 22.11.04г.
Клинические рекомендации	Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов, М.2010 г. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) Методические рекомендации по активному наблюдению за больными и лицами, имеющими факторы риска неинфекционных заболеваний от 07.04.2010 № УДИ - 1029
Авторы-разработчики	Соловьева И.А., к.м.н. Кравцова Н.Н.
Рецензенты	Д.м.н., проф. Алексеева Л.А.

1. Диагностика

Мероприятия	Этапы Хронология		Диагностика и назначение лечения		Активное наблюдение	
			Посещения		Посещения	
			Первое посещение	Повторные (2-30 дни)	1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске	1 раз в 4 месяца при высоком и очень высоком риске
1. Клинические методы исследования						
1.1.	Сбор жалоб и анамнеза		+	+	+	
1.2.	Стандартное клиническое исследование Рост, вес, ИМТ, окружность талии		+	+	+	
1.3.	Стратификация риска https://escol.escardio.org/HeartScore	По шкале SCORE	Риск смерти в ближайшие 10 лет от осложнений ССЗ у пациентов, не имеющих сосудистых заболеваний			
		По классификации общего сердечно-сосудистого риска		+	+	+
1.4.	Показание для госпитализации	Экстренная	Осложненный гипертонический криз			
		Плановая	Рефрактерная гипертония, подозрение на симптоматическую АГ			
1.5.	Консультация офтальмолога + контроль АД		+ с исследованием глазного дна		По показаниям	
1.6.	Консультация невролога + контроль АД		+		По показаниям	
1.7.	Консультация кардиолога		При неэффективности лечения		При неэффективности лечения	
1.8.	Консультация нефролога + контроль АД		При нарушении функции (снижение КФ, повышение креатинина) и/или структурных изменениях мочевыводящей системы при УЗИ, КТ		По показаниям	
1.9.	Консультация эндокринолога + контроль АД		При СД, ожирении, гликемии $\geq 6,1$ ммоль/л		По показаниям	
1.10.	Консультация психотерапевта + контроль АД		По показаниям		По показаниям	
1.11.	Консультация врача ЛФК, ИРТ, ФТЛ		По показаниям, после достижения целевого АД		По показаниям	
2. Функциональные методы исследования						
2.1.	Электрокардиография в 12 отведениях		+	По показаниям	+	
2.2.	Эхокардиография трансторакальная			+	+ 1 раз в год (до 60 лет) + 1 раз в 2 года (после 60 лет)	
2.3.	Цветовое дуплексное сканирование МАГ			+	+ по показаниям	
2.4.	Суточное мониторирование АД			+	+ 1 раз в 2 года (до 60 лет) после 60 лет по показаниям	
2.5.	Исследование артериальной ригидности			+	+ при достижении целевого уровня АД	
2.6.	Мониторирование ЭКГ по Холтеру			При выс. и оч. выс. риске	По показаниям	
2.7.	ЭКГ стресс - тест			При выс. и оч. выс. риске	1 раз в 2 года (до 60 лет) После 60 лет - по показаниям	

Мероприятия	Этапы	Диагностика и назначение лечения		Активное наблюдение	
	Хронология	Посещения		Посещения	
		Первое посещение	Повторные (2-30 дни)	1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске	1 раз в 4 месяца при высоком и очень высоком риске
3. Лабораторные исследования					
3.1.	Клинический анализ крови +СОЭ	+		1 раз в год	
3.2.	Биохимический ан.крови: глюкоза, креатинин, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, билирубин, К, Na	+		Креатинин - 1 раз в год После начала лечения статинами - АСТ, АЛТ, липидограмма через 6,12 нед., далее 1 раз в год	
3.3.	Липидный профиль: ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ	+			
3.4.	Определение клиренса креатинина	+			
3.7.	Клинический анализ мочи	+		1 раз в год	
3.8.	Определение микроальбуминурии		При отсутствии протеинурии в клиническом анализе	1 раз в год	
3.6.	Пероральный тест толерантности к глюкозе		При глюкозы плазмы натощак > 5,6 и <7 ммол/л	1 раз в год по показаниям	
	Определение в крови концентрации альдостерона, кортизола, АКТГ, ренина, катехоламинов, ТТГ, Т4		При подозрении на симптоматическую АГ		
4. Методы визуализации					
4.1.	Рентгенография грудной клетки		+	1 раз в год	
4.2.	УЗИ почек, надпочечников, брюшного отдела аорты		+	1 раз в год по показаниям	
4.4.	УЗИ ангиография почечных артерий		+ по показаниям	1 раз в год по показаниям	
4.5.	КТ органов грудной полости	При подозрении на аневризму аорты			
4.6.	КТ головного мозга		+ по показаниям	1 раз в год по показаниям	
4.7.	КТ почек и надпочечников		+ по показаниям	1 раз в год по показаниям	

Примечание. Обязательные медицинские мероприятия выделены «заливкой» строки.

Рис. 4. Фрагменты плана ведения. Разделы: «Общая часть», «Диагностика».

стоящим перед отечественным здравоохранением в области стандартизации.

Использование планов ведения больных с установленным диагнозом в ЛПУ позволяет определить ми-

нимально необходимый и достаточный объем научно обоснованных медицинских мероприятий и сокращает разрыв между ожидаемыми, с учетом достижений медицинской науки, результатами и реальными.

2. Формулировка диагноза

Оценка степени АГ				Стратификация общего сердечно - сосудистого риска					
Категория АД	Систолическое	Диастолическое		Другие факторы риска или заболеваний	Артериальное давление (мм рт. ст.)				
					Высокое норм. 130-139/85-89	АГ 1 степени 140-159/90-99	АГ 2 степени 160-179/100-109	АГ 3 степени ≥180/110	
Оптимальное	<120	и		<80	Нет факторов риска	Низкий риск	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Нормальное	120-129	и/или		80-84		Низкий риск	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Высокое нормальное	130-139	и/или		85-89	1-2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний риск	Средний риск
АГ 1 степени	140-159	и/или		90-99		Низкий риск	Средний риск	Средний риск	Средний риск
АГ 2 степени	160-179	и/или		100-109	≥3 фактора риска или поражение органов-мишеней или диабет	Средний риск	Средний риск	Средний риск	Средний риск
АГ 3 степени	>180	и/или		>110		Средний риск	Средний риск	Средний риск	Средний риск
Изолированная систолическая АГ	>140	и		<90	Ассоциированные клинические состояния	Средний риск			

10-летний риск развития фатальных ССЗ - при низком риске - ниже 4%; умеренном - 4-5%; высоком - 5-8%; очень высоком - >8% в соответствии со шкалой SCORE

Факторы риска	Признаки поражения органов-мишеней	Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
✓ Уровень АД ✓ Возраст (мужчины > 55 лет; женщины > 65 лет) ✓ Курение ✓ Дислипидемия: общий холестерин > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) ✓ или ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) ✓ или ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин ✓ или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ✓ Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл) ✓ Нарушение толерантности к глюкозе ✓ Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет; у женщин < 65 лет) ✓ Абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин)	✓ Гипертрофия левого желудочка: ЭКГ: признак Соколова-Лайона > 38 мм; Корнерское произведение > 2440 мм х мс ✓ ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин ✓ Поражение сосудов: УЗ признаки утолщения стенки артерии (толщина интима-медиа > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов ✓ скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с ✓ подмышечно-плечевой индекс < 0,9 ✓ Поражение почек: сывороточный креатинин: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин и 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин ✓ низкая СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта) ✓ микроальбуминурия 30-300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин	• глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75 г глюкозы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	• Цереброваскулярные заболевания • ишемический МИ • геморрагический МИ • ТИА • Заболевания сердца • ИМ • стенокардия • коронарная реваскуляризация • ХСН • Заболевания почек • диабетическая нефропатия • почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин • Заболевания периферических артерий • расслаивающаяся аневризма аорты • симптомное поражение периферических артерий • Гипертоническая ретинопатия • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва

Определение стадии гипертонической болезни		
Стадия ГБ	Классификационный признак	Примеры формулировки диагноза
I стадия	Отсутствие поражения органов-мишеней	ГБ I стадии. Степень АГ 2. Дислипидемия. Риск 2 (средний).
II стадия	Наличие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней	ГБ I стадии. Степень АГ 1. СД тип 2. Риск 3 (высокий) ГБ II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий). ГБ II стадии. Степень АГ 2. Атеросклероз аорты, сонных артерий. Риск 3 (высокий). ГБ II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. ГЛЖ. Ожирение II ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Риск 4 (очень высокий).
III стадия	Установленные ассоциированные клинические состояния (ОИМ, ХСН, ТИА, ОНМК, ХПН)	Ожирение I ст. Нарушение толерантности к глюкозе. АГ 2 степени. Риск 3 (высокий). ГБ III стадии. Степень АГ 2. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Риск 4 (очень высокий). ГБ III стадии. Достигнутая степень АГ 1. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Перебегающая хромота. Риск 4 (очень высокий). ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (крупноочаговый) и атеросклеротический кардиосклероз. ГБ III стадии. Достигнутая степень АГ 1. Риск 4 (очень высокий)

Комментарии ВНОК: «При отсутствии ассоциированных клинических состояний (АКС) термин «гипертоническая болезнь» в силу своей высокой прогностической значимости закономерно занимает первую позицию в структуре диагноза. При наличии АКС, сопровождающихся высокой степенью нарушения функции или протекающих в острой форме, например, острый коронарный синдром (ОКС), «гипертоническая болезнь» в структуре диагноза сердечно-сосудистой патологии может занимать не первую позицию. При формулировке диагноза у пациента с метаболическим (МС) и/или синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) необходимо учитывать время развития МС, СОАС и АГ. Если АГ возникла на фоне МС и/или СОАС, то она с наибольшей степенью вероятности носит симптоматический характер и является вторичной. При вторичных формах АГ, а также при наличии МС, когда АГ является его компонентом, «артериальная гипертензия», как правило, занимает не первое место в структуре диагноза. В ситуации, когда АГ предшествовала появлению признаков МС и/или СОАС, она должна занимать в структуре диагноза предшествующую позицию».

3. Лечение

Мероприятия		Этапы		Диагностика и назначение лечения		Активное наблюдение		
				Посещения		Посещения		
				Первое	Повторные (2-30 дни)	1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске	1 раз в 4 месяца при высоком и очень высоком риске	
Хронология		Диета, назначение адекватных физических нагрузок, прекращение курения, ограничение потребления поваренной соли до 6 г в сутки, алкоголя, контроль АД						
1.	Модификация факторов риска							
2.	Принятие решения о необходимости начала медикаментозной терапии							
Высокое нормальное АД 130-139 / 85-89				Артериальная гипертензия 1-2 степени 140-179 / 90-109			АГ 3 степени ≥ 180/≥ 110	
Риск				Риск			Немедленное начало медикаментозной терапии	
Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий	Низкий	Средний	Высокий		Очень высокий
Контроль АД		Медикаментозная терапия		Мониторинг АД и факторов риска в течение нескольких месяцев При отсутствии контроля АД – начать медикаментозную терапию		Медикаментозная терапия		
Рекомендации по изменению образа жизни даются пациенту даются всем группам пациентов, независимо от принятия решения о медикаментозном лечении								

3. Лечение

Мероприятия		Этапы		Диагностика и назначение лечения		Активное наблюдение		
				Посещения		Посещения		
				Первое	Повторные (2-30 дни)	1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске	1 раз в 4 месяца при высоком и очень высоком риске	
Хронология		Диета, назначение адекватных физических нагрузок, прекращение курения, ограничение потребления поваренной соли до 6 г в сутки, алкоголя, контроль АД						
1.	Модификация факторов риска							
2.	Принятие решения о необходимости начала медикаментозной терапии							
Высокое нормальное АД 130-139 / 85-89				Артериальная гипертензия 1-2 степени 140-179 / 90-109				АГ 3 степени ≥ 180/≥ 110
Риск				Риск				Немедленное начало медикаментозной терапии
Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий	
Контроль АД		Медикаментозная терапия		Мониторинг АД и факторов риска в течение нескольких месяцев При отсутствии контроля АД – начать медикаментозную терапию		Медикаментозная терапия		
Рекомендации по изменению образа жизни даются пациенту даются всем группам пациентов, независимо от принятия решения о медикаментозном лечении								

3. Лекарственная терапия – назначение моно- или комбинированной антигипертензивной терапии																																																			
	Группы лекарственных препаратов	Показания																																																	
6.1.	Ингибиторы АПФ (ИАПФ)	ХСН, ИБС, нефропатия, протеинурия – МАУ, ГЛЖ, фибрилляция предсердий, СД, МС, дисфункция ЛЖ, атеросклероз сонных артерий																																																	
6.2.	Блокаторы рецепторов АТ II (БРА)	Показания те же, что и для ингибиторов АПФ, а также пожилой возраст, кашель при приеме ИАПФ																																																	
6.3.	Антагонисты кальция (АК)	Дигидропиридиновые - изолированная систолическая АГ (у пожилых), стенокардия, гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных артерий, беременность; Верапамил/дилтиазем - ИБС, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярные тахикардии																																																	
6.4.	Диуретики	Тиазидные диуретики: изолированная систолическая АГ, ХСН, пожилой возраст. Петлевые: ХПН, ХСН; Антагонисты альдостерона: ХСН, перенесенный ИМ																																																	
6.5.	Бета-блокаторы	ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН, тахикардия, глаукома, беременность																																																	
6.6.	Комбинированные средства	<table><tr><th></th><th>ИАПФ</th><th>БРА</th><th>ТД</th><th>β-АБ</th><th>АКд</th><th>АКнд</th></tr><tr><th>ИАПФ</th><td>Р</td><td>В</td><td>Р</td><td>В</td><td>Р</td><td>Р</td></tr><tr><th>БРА</th><td>В</td><td>Р</td><td>Р</td><td>В</td><td>Р</td><td>Р</td></tr><tr><th>ТД</th><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td></tr><tr><th>β-АБ</th><td>В</td><td>В</td><td>Р</td><td>Р</td><td>В</td><td>В</td></tr><tr><th>АКд</th><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>В</td></tr><tr><th>АКнд</th><td>Р</td><td>Р</td><td>Р</td><td>В</td><td>В</td><td>Р</td></tr></table> Р – рациональное сочетание В – возможное сочетание Н – не рекомендуемое сочетание АКд – антагонисты кальция дигидропиридиновые АКнд – антагонисты кальция недигидропиридиновые		ИАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АКд	АКнд	ИАПФ	Р	В	Р	В	Р	Р	БРА	В	Р	Р	В	Р	Р	ТД	Р	Р	Р	Р	Р	Р	β-АБ	В	В	Р	Р	В	В	АКд	Р	Р	Р	Р	Р	В	АКнд	Р	Р	Р	В	В	Р
	ИАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АКд	АКнд																																													
ИАПФ	Р	В	Р	В	Р	Р																																													
БРА	В	Р	Р	В	Р	Р																																													
ТД	Р	Р	Р	Р	Р	Р																																													
β-АБ	В	В	Р	Р	В	В																																													
АКд	Р	Р	Р	Р	Р	В																																													
АКнд	Р	Р	Р	В	В	Р																																													
Другие гипотензивные лекарственные средства																																																			
7.1.	α-адреноблокаторы	Неконтролируемая АГ. Увеличивает риск ИМ и ОНМК																																																	
7.2.	Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин – сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе																																																	
Другие лекарственные средства																																																			
8.1.	Противотромботические средства	Ацетилсалициловая кислота 100мг при перенесенном ИМ, ОНМК, а также у больных старше 50 лет с высоким риском осложнений ССЗ, умеренном повышении креатинина																																																	
8.2.	Гиполипидемические средства	Целевые показатели липидного профиля при ССЗ: общий ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП – < 2,5 ммоль/л																																																	
8.3.	Ингибиторы протонной помпы	Для снижения ulcerогенного действия аспирина																																																	

Рис. 5. Фрагменты плана ведения. Разделы: «Правила формулировки диагноза», «Лечение».

4. Обсуждение с пациентом плана лечения

Мероприятия	Этапы	Диагностика и назначение лечения		Активное наблюдение	
		Посещения		Посещения	
		Первое посещение	Повторные 2-30 дни	1 раз в 6 месяцев при низком и среднем риске	1 раз в 4 месяца при высоком и очень высоком риске
8.1. Консультация пациента по результатам клинического осмотра и данных	Условия	+	+	+	+
8.2. Беседа о необходимости изменения образа жизни, отказа от курения, выполнения физических нагрузок, рекомендаций по диете	Хронология	+	+	+	+
8.3. Составление и разъяснение индивидуального плана лечения и активного наблюдения, заполнение примера дневника АД			+	+	+
8.4. Обучение правилам доврачебной помощи при гипертоническом кризе. Предупреждение о возможных побочных действиях используемых ЛС		+	+	+	+

5. Индикаторы качества медицинской помощи больному гипертонической болезнью

Характеристика пациентов, включаемых в контроль с использованием индикаторов качества:

- Документированный в листе уточненных диагнозов клинический диагноз:
 - Гипертоническая болезнь
 - Эссенциальная артериальная гипертензия
- Коды МКБ-10: I10 - I13.9
- Возраст 18 лет – 75 лет

Код	Индикатор	Примечание
Г1	Достижение целевого уровня АД	Оценивается не менее чем через 6 месяцев от начала антигипертензивной терапии, далее не реже 1 раза в год.
Г2	Измерение АД у пациента при каждом посещении врача любой специальности	

Рис. 6. Фрагменты плана ведения. Разделы: «Обсуждение с пациентом плана лечения», «Индикаторы качества медицинской помощи».

Литература

1. ВОЗ Доклад. Первичная медико-санитарная помощь. Сегодня актуальнее, чем когда-либо. Женева, 2008.
2. Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И. Планы ведения больных. Технологические карты по основным заболеваниям: Учеб. пособие. М.: Издательский центр «Медицина XXI», 2004.
3. Венедиктова Д.Д., Честнова О.П., Елманова Т.В., Берташ С.А. Первичная медико-санитарная помощь: системные и организационные аспекты: под ред. М.: ИД «Панорама», 2009.
4. Атькова О.Ю., Андреевой О.В., Полубенцевой Е.И. Планы ведения больных / под ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. Атькова О.Ю., Полубенцевой Е.И. Планы ведения больных. Терапия / под ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Bergeron B.P. Performance Management in Healthcare. HIMSS, 2006.
7. Blander J., Bergeron B. Clinical Management Systems. Chicago: HIMS, 2004.
8. Critical pathways in cardiovascular medicine / ed. C.P. Cannon, P.T. O'Gara. 2nd ed.- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
9. Crossing the Quality Chasm. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
10. Deming W.E. Out of the Crisis, 1986. Cambridge, Mass.: Center for Advanced Engineering Study.
11. Disease Management / ed. Lilley R., Burns H. N.-Y.: Wiley, 1998. p. 156.
12. Every N.R., Hochman J.H., Becker R. et al. // Circulation, 2000. Vol. 101. P. 461–465.
13. Haddadsm. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs: RHL commentary (last revised: 1 September 2010). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
14. Health operations management / ed. J. Vissers, R. Beech. N.-Y.: Wiley, 2005.
15. Healthcare quality book: vision, strategy, and tools / ed. S.B. Ranson, M. Joshi, D. Nash.- Health Administration Press. Chicago, 2005.
16. Hospital Accreditation Standards // Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Illinois, 2002.
17. Quality in Health Care / Ed. N.O. Graham. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publication, 1995.
18. Rotter T., Kinsman L., James E.L. et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue 3. Art. No.: CD006632; DOI: 10.1002/14651858.CD006632.pub2.
19. WHO Report: Strengthening health systems to improve Health outcomes. WHO's Framework for action/ WHO: Geneva, 2007.

Развитие сомнологической службы в лечебных учреждениях Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ

К.И. Молчанов¹, Р.В. Бузунов¹, Е.Л. Никонов², А.Н. Вахлаков³, Е.И. Шарапова⁴, З.Р. Альбеева¹

¹ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ, ⁴ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Распространенность нарушений дыхания во сне и, в частности, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) составляет 5–7% в общей популяции и достигает 15% у пациентов терапевтического профиля. СОАС является фактором риска артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, инфарктов и инсультов. В рамках реализации рекомендаций по развитию сомнологической службы в учреждениях здравоохранения УД Президента РФ в поликлиниках №1, 2 и 3 реализована программа пульсоксиметрического скрининга у пациентов с определенными соматическими диагнозами, при которых высока вероятность нарушений дыхания во сне. В течение 10 мес реализации программы в поликлиниках выявлено 111 пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, из них у 73 человек (65,75%) отмечалась среднетяжелая форма болезни. Программа показала высокую эффективность при минимальных финансовых и трудовых затратах. Предлагается сделать обязательным пульсоксиметрический скрининг нарушений дыхания во сне у всех пациентов группы риска, наблюдающихся в поликлиниках УД.

Ключевые слова: сомнологическая служба, пульсоксиметрический скрининг.

PSleep breathing impairments and, in particular, the syndrome of obstructive apnoe sleep (SOAS), are met in 5-7% of total population and in 15% of patients having therapeutic problems. SOAS is a risk factor in arterial hypertension, in cardiac rhythm disorders, in patients with infarctions and strokes. In Polyclinic Units No 1, 2 and 3, which are medical establishments of the Affair Management Department of the President of Russian Federation, the program of pulsoxymetric screening of patients with established somatic diagnoses who have a high risk for sleep breathing disorders has been implemented. It was developed in such a way so as to realize issued instructions directed to developing the somnological service.

111 SOAS patients have been revealed for 10 months of program realization. 73 (65.75%) had a moderate-severe form. The program has shown its high effectiveness though financial and labour expenses were minimal. It is recommended to make the pulsoxymetric screening of sleep disorders in patients from risk groups a compulsory one in all polyclinical units of the Affair Management Department.

Key words: somnological service, pulsoxymetric screening.

В течение последних десятилетий медицина сна является одной из наиболее динамично развивающихся областей здравоохранения в мире. Это связано с высокой распространенностью расстройств сна, внедрением высокоинформативных методов диагностики (полисомнография) и появлением эффективных методов лечения нарушений сна.

Наиболее значимой проблемой современной сомнологии считаются расстройства дыхания во сне (синдром обструктивного апноэ сна — СОАС, синдром центрального апноэ сна, хроническая альвеолярная гиповентиляция). Их распространенность составляет около 5–7% в общей взрослой популяции и достигает 15% у пациентов терапевтического профиля [5–7]. У пациентов кардиологического профиля нарушения дыхания во сне отмечаются приблизительно в 30% [13]. Тяжелая форма СОАС выявляется у 67% пациентов с ожирением III степени (индекс массы тела >40) [1]. У пациентов с рефрактерной к лечению артериальной гипертензией (АД >140/90 мм рт.ст. при лечении 3 и более препаратами) частота апноэ сна достигает 80% [8]. Уже в 1994 г. Объединенный национальный комитет США по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (JNC 7) поставил апноэ сна на первое место среди всех идентифицируемых причин вторичной артериальной гипертензии [3].

Нарушения дыхания во сне существенно увеличивают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. При 12-летнем наблюдении за нелечеными пациентами с СОАС было отмечено 3-кратное увеличение фаталь-

ных и 4–5-кратное увеличение нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [9]. В Висконсинском когортном исследовании было показано увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в 5,2 раза в течение 18 лет наблюдения за нелечеными пациентами с СОАС [14]. При среднетяжелой и тяжелой формах СОАС риск смерти от любых причин в течение 14 лет наблюдения был в 6,24 раза выше ($p < 0,002$) по сравнению с таковым в контрольной группе, сопоставимой по возрасту, полу, индексу массы тела, среднему АД, курению, диагнозу ИБС и диабета, уровню общего холестерина и липопротеидов высокой плотности [10].

Принимая во внимание важность проблемы, руководство Главного медицинского управления (ГМУ) приняло решение об организации в 1995–1996 гг. сомнологических отделений/кабинетов в ряде медицинских учреждений Управления делами Президента РФ: в Клиническом санатории «Барвиха», Центральной клинической больнице с поликлиникой, Клинической больнице №1 (Волынской), Центре реабилитации, Объединенной больнице с поликлиникой. В этих подразделениях за прошедшие годы было обследовано и пролечено более 10 000 пациентов. За прошедшие годы наиболее интенсивно развивалось отделение восстановительного сна в санатории «Барвиха», которое в настоящее время является крупнейшим в России подразделением подобного типа. В штате отделения состоит 5 врачей и 6 медсестер. Выполняется более 60 полисомнографических и кардиореспираторных исследований и более 100 компьютерных пульсоксиметрий в месяц. Под наблюдением со-

трудников отделения находится более 3500 пациентов с тяжелыми формами СОАС и соннозависимой дыхательной недостаточности, которые постоянно используют в домашних условиях различные методы респираторной поддержки (СИПАП, БИПАП, кислородный концентратор). Отделение в сотрудничестве с кафедрой восстановительной медицины и курортологии Учебно-научного медицинского центра УД Президента РФ с 2005 г. 2 раза в год проводит цикл тематического усовершенствования врачей «Диагностика и лечение храпа, апноэ сна и соннозависимой дыхательной недостаточности» (72 ч).

В то же время развитие сомнологии в определенной мере тормозилось из-за отсутствия каких-либо официальных документов ГМУ УД Президента РФ, регулирующих работу сомнологических подразделений. Проблема осложнялась также тем, что по линии Минздравсоцразвития не было выпущено ни одного приказа или иного документа, регламентирующего работу соответствующих подразделений.

Анализ сложившейся ситуации показал, что, несмотря на определенные успехи в области сомнологии, в медицинских учреждениях ГМУ УД Президента РФ у большинства пациентов расстройства дыхания во сне оставались недиагностированными и нелечеными. Особенно это касалось пациентов поликлиник, что объяснялось следующими причинами:

1. Все сомнологические отделения/кабинеты функционировали в стационарах, санатории и Центре реабилитации. В поликлиниках данных подразделений или подготовленных специалистов в области сомнологии не было. Следует отметить, что здесь идет речь о поликлиниках для взрослых. В детской Консультативно-диагностической поликлинике функционирует сомнологическая лаборатория, но педиатрия не является предметом рассмотрения в данной статье.
2. Подготовка специалистов-сомнологов является достаточно долгим и трудоемким процессом. Более того, даже обученный врач из поликлиники не может иметь достаточного практического опыта проведения СИПАП, БИПАП-терапии и кислородотерапии у пациентов с тяжелыми формами апноэ сна и дыхательной недостаточностью во сне. Таким образом, страдало качество поликлинического ведения пациентов, использующих различные аппаратные методы лечения в домашних условиях.
3. В специализированных сомнологических подразделениях проводились трудоемкие полисомнографические или кардиореспираторные исследования, применение которых в поликлиниках не представлялось возможным. Это не позволяло обеспечить в поликлиниках инструментальное обследование пациентов на предмет выявления нарушений дыхания во сне.
4. Отмечался недостаток необходимых знаний у терапевтов, кардиологов, пульмонологов, оториноларингологов, неврологов и других врачей поликлиник о нарушениях дыхания во сне. В учебных планах циклов усовершенствования врачей практически отсутствовала информация о расстройствах дыхания во сне. Специальных обучающих программ по сомнологии в поликлиниках не реализовывалось.



Рис. 1. Компьютерный пульсоксиметр PulseOx 7500 (SPO Medical, Израиль) с отражающей технологией регистрации сигнала, применяемый в отделении восстановительного сна санатория «Барвиха».

5. Отмечалось практически полное отсутствие информации о СОАС и его клинических проявлениях у пациентов. Таким образом, пациенты не предавали значения храпу и другим проявлениям СОАС и часто просто не информировали врачей об этом.

В целях решения накопившихся проблем 15 марта 2010 г. были приняты Рекомендации по развитию сомнологической службы в учреждениях здравоохранения УД Президента РФ. Принятие рекомендаций дало положительный импульс дальнейшему развитию сомнологии в медицинских учреждениях Управления делами Президента РФ. В рамках реализации данных рекомендаций силами отделения восстановительного сна клинического санатория «Барвиха» были разработаны отдельные рекомендации по диагностике и лечению СОАС и соннозависимой дыхательной недостаточности в поликлиниках УД Президента РФ.

В основу концепции развития сомнологической помощи в поликлиниках легла эффективно реализуемая в течение 5 лет в санатории «Барвиха» стратегия скрининга пациентов с подозрением на расстройства дыхания во сне с использованием компьютерных пульсоксиметров PulseOx 7500 (SPO Medical, Израиль) (см. рисунок).

Данный пульсоксиметр выполняет до 25 000 измерений сатурации за ночь и выдает полностью компьютеризированное заключение по исследованию, включающее данные по средней и минимальной сатурации; числу десатураций, отражающих эпизоды апноэ/гипопноэ; среднему и минимальному пульсу. Имеется также возможность визуального анализа трендов сатурации и пульса в течение ночи. Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении среднетяжелых форм СОАС [4, 11].

В санатории был принят внутренний стандарт обследования, который обязывал лечащего врача назначить пациентам группы риска по нарушениям дыхания во сне компьютерную пульсоксиметрию. В группу риска были включены пациенты, страдающие хотя бы одним из приведенных в табл. 1 соматических заболеваний, при которых частота нарушений дыхания во сне составляет 30% и более.

Внедрение программы скрининга позволило увеличить в 2 раза выявляемость клинически значимых нарушений дыхания во сне у пациентов санатория. При этом общая распространенность данных нарушений составила 11,2% от общего числа пациентов санатория. Таким образом, программа компьютерного пульсоксиметрического скрининга показала высокую эффективность при

Таблица 1
Соматические заболевания, при которых коморбидность клинически значимых нарушений дыхания во сне составляет 30% и более [12]

Диагноз	Частота, %
Рефрактерная к лечению АГ	83
Артериальная гипертензия	30
Застойная сердечная недостаточность	76
Ночные нарушения ритма	58
Постоянная фибрилляция предсердий	49
Ишемическая болезнь сердца	38
Легочная гипертензия	77
Морбидное ожирение, индекс массы тела ≥ 35 , мужчины	90
Морбидное ожирение, индекс массы тела ≥ 35 , женщины	50
Метаболический синдром	50
Гипотиреоз	50

минимальных затратах материальных и человеческих ресурсов. Более подробно с опытом применения компьютерной пульсоксиметрии можно ознакомиться в ранее опубликованной нами статье [2].

Указанная выше стратегия скрининга СОАС и соннозависимой дыхательной недостаточности была одобрена отделом организации лечебно-профилактической помощи ГМУ и рекомендована к использованию в практике поликлиник.

Технологически внедрение методики компьютерной пульсоксиметрии в поликлиниках не представляло существенных трудностей. Исследование может проводиться силами отделения функциональной диагностики (ОФД) поликлиники. Пациент получает направление на проведение пульсоксиметрии от лечащего врача и обращается в ОФД. Всю техническую работу с пульсоксиметрами может выполнять подготовленная медсестра, которая программирует пульсоксиметр днем и выдает его на руки пациенту. Пациент в домашних условиях самостоятельно перед сном устанавливает датчик на палец (аппарат автоматически включается), снимает утром (аппарат автоматически выключается) и возвращает пульсоксиметр в ОФД на следующий день. Медсестра считывает данные из памяти пульсоксиметра на компьютер и распечатывает стандартизованное заключение, которое передается врачу ОФД для интерпретации и выдачи заключения. Распечатка стандартизованного заключения позволяет врачу ОФД интерпретировать данные и написать заключение в течение 10 мин. Заключение передается лечащему врачу. Трудоемкость методики низка. Затраты времени персонала на одно исследование сопоставимы со временем регистрации и расшифровки одной стандартной ЭКГ. Соответственно увеличения штатов ОФД не требуется.

Координация программы внедрения пульсоксиметрического скрининга в поликлиниках была поручена отделению восстановительного сна санатория «Барвиха». Для решения данной задачи в отделении была введена

дополнительная ставка врача функциональной диагностики, который должен был обеспечить фиксированный еженедельный прием пациентов в поликлиниках УД. На подготовительном этапе проведены организационно-методические совещания с руководством всех поликлиник УД Президента РФ (поликлиники №1, 2, 3, 4, 5, поликлиника при ЦКБ). Было принято решение организовать фиксированный прием консультанта в поликлиниках №1, 2 и 3. В поликлиниках №4 и 5 и поликлинике при ЦКБ решено привлекать консультанта по мере необходимости.

Далее в поликлиниках №1, 2 и 3 проработаны технические аспекты организации консультативного приема, прочитаны лекции по нарушениям дыхания во сне на общеполитических конференциях и в отделениях терапии, кардиологии, пульмонологии, неврологии, оториноларингологии, эндокринологии и ряде других. Размещена информация на сайтах поликлиник, подготовлены информационные материалы для врачей и пациентов. Обеспечена преемственность обследования и лечения пациентов с нарушениями дыхания во сне на этапе поликлиника – отделение восстановительного сна санатория «Барвиха».

Практическая реализация проекта началась с октября 2010 г., когда поликлиники №2 и 3 закупили компьютерные пульсоксиметры (см. рисунок) и внедрили методику компьютерного пульсоксиметрического мониторинга у пациентов с высоким риском нарушений дыхания во сне (табл. 1). В поликлинике №1 проект был начат с мая 2011 г.

Результаты реализации программы пульсоксиметрического скрининга в поликлиниках №1, 2 и 3 приведены в табл. 2.

За 8 мес реализации программы пульсоксиметрического скрининга в поликлиниках выявлено 111 пациентов с СОАС, из них среднетяжелые формы заболевания отмечались у 73 человек (65,7%). Представляет интерес тот факт, что всего за 3 нед старта программы в мае 2011 г. в Поликлинике №1 удалось выявить 5 пациентов с СОАС, из них у 3 пациентов была тяжелая форма заболевания. Следует подчеркнуть, что до внедрения программы пульсоксиметрического скрининга у пациентов в поликлиниках ГМУ УД Президента РФ апноэ сна практически не выявлялось. Данные за июль–август 2011 г. не вошли в подробный анализ, но предварительные данные показывают динамическое развитие программы во всех трех поликлиниках с приблизительно пропорциональной частотой выполнения компьютерных пульсоксиметрий относительно количества контингента в поликлиниках.

Пациенты, у которых по данным пульсоксиметрии была выявлена среднетяжелая форма СОАС, получали направление на уточняющее исследование – полисомнографию в отделении восстановительного сна клинического санатория «Барвиха». За отчетный период полисомнография проведена у 28 пациентов. Среднетяжелая форма болезни подтверждена у 25 пациентов, из них у 18 проведено пробное лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП-терапия). 10 пациентов продолжили долгосрочную СИПАП-терапию в домашних условиях.

Анализ проведенной работы позволяет сделать вывод, что внедрение программы пульсоксиметрического

Итоги реализации проекта по диагностике и лечению нарушений дыхания во сне у пациентов поликлиник УД Президента РФ

Мероприятия	Поликлиника №1 (май 2011 г.)	Поликлиника №2 (октябрь 2010 г. – май 2011 г.)	Поликлиника №3 (октябрь 2010 г. – май 2011 г.)	Итого
Консультации Из них:	6	132	88	226
основной контингент	4	49	35	88
члены семьи	2	32	7	46
договорной контингент	-	46	46	92
работающие	5	95	52	152
пенсионеры	1	37	36	74
Выполнена МКП*	15	122	95	232
Неосложненный храп	-	5	9	14
СОАС, все формы по данным пульсоксиметрии	5	48	58	111
В том числе: легкая форма	1	16	21	38
умеренная форма	1	13	11	25
тяжелая форма	3	19	26	48
Диагноз СОАС уточнен по данным полисомнографии в санатории «Барвиха»	1	12	15	28
В том числе: легкая форма	-	-	3	3
умеренная форма	-	3	3	6
тяжелая форма	1	9	9	19
Проводится долгосрочная СИПАП-терапия в домашних условиях	1	7	2	10

* - мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия.

мониторинга в поликлиниках ГМУ УД Президента РФ позволило резко увеличить выявляемость пациентов с СОАС. Реализация программы не потребовала существенных дополнительных ресурсов поликлиник.

Организация еженедельного консультативного приема сотрудника отделения восстановительного сна клинического санатория «Барвиха» в поликлиниках ГМУ УД Президента РФ обеспечила хорошую преемственность в ведении пациентов. Во-первых, пациент получал квалифицированную консультацию по результатам обследования непосредственно в поликлинике, во-вторых, были обеспечены единые подходы к ведению пациента на этапе поликлиника — отделение восстановительного сна, в-третьих, динамическое наблюдение пациентов, продолжающих СИПАП-терапию в амбулаторных условиях, также осуществлялось в поликлинике.

Следует отметить, что, несмотря на очевидное увеличение выявляемости нарушений дыхания во сне, возможности пульсоксиметрического скрининга использовались не в должной мере. При наличии в поликлиниках №1, 2 и 3 в общей сложности 10 компьютерных пульсоксиметров за отчетный период потенциально можно было бы провести порядка 900 исследований. Фактически было проведено 232 исследования. При этом потенциальная потребность в исследованиях весьма высока. Пациенты группы риска по нарушениям дыхания во сне

составляют не менее 15% от общего числа пациентов поликлиник. С учетом того, что в поликлиниках №1, 2 и 3 прикреплено около 40 000 пациентов из числа основного контингента, потенциально имеется не менее 6000 пациентов группы риска (см. табл. 1), которым показано проведение компьютерной пульсоксиметрии. С учетом данных о распространенности СОАС и других расстройств дыхания во сне [7] на текущий момент в поликлиниках наблюдается не менее 2000 пациентов с клинически значимыми формами СОАС и других нарушений дыхания во сне. Но в настоящее время у большинства этих пациентов данная патология остается недиагностированной. Если принять во внимание, что к поликлиникам прикреплено еще около 30 000 активных пациентов из числа договорного контингента, то масштабы проблемы становятся еще более очевидными.

С нашей точки зрения, недостаточно активное выявление лечащими врачами поликлиник пациентов группы риска и, соответственно, не направление этих пациентов на компьютерную пульсоксиметрию было обусловлено тем, что внедряемая программа скрининга носила рекомендательный характер и не обязывала лечащих врачей строго следовать предложенным рекомендациям. При этом можно утверждать, что практически все врачи поликлиник были информированы о программе пульсоксиметрического скрининга.

В сложившейся ситуации считаем целесообразным разработать и принять на уровне ГМУ стандарт обследования основного контингента, включающий обязательное проведение мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии у пациентов группы риска по нарушениям дыхания во сне (см. табл. 1). Предлагается также ввести отчетность поликлиник перед ГМУ по реализации программы пульсоксиметрического скрининга. Возможно проведение пилотного исследования на базе одной из поликлиник, при котором будет сделана сплошная выборка пациентов по ряду соматических диагнозов, приведенных в табл. 1. Далее у всех отобранных пациентов будет выполнена компьютерная пульсоксиметрия, что позволит оценить распространенность нарушений дыхания во сне у основного контингента и отработать методологию проведения скрининга. Полученные данные позволят более четко сформулировать цели, задачи и методы реализации комплексной программы диагностики нарушений дыхания во сне у пациентов поликлиник УД Президента РФ.

Литература

1. Бузунов Р.В., Ерошина В.А. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа // Тер. архив. 2004. №3. С. 59-62.
2. Бузунов Р.В. Целесообразность применения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ во время сна // Кардиология. - 2011. - №3. - С. 81-85.
3. Chobanian A., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2560 - 2572.
4. Cooper B.G., Veale D., Griffiths C.J. et al. Value of nocturnal oxygen saturation as a screening test for sleep apnea // Thorax. - 1991. - Vol. 46. - P. 586-588.
5. Jennum P., Soul A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in the Danish population age 30-60 // J. Sleep Res. - 1992. - Vol. 1. - P. 240-244.
6. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // Am. Heart J. - 1984. - Vol. 108. - P. 373-376.
7. Lindberg E., Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing // Sleep Med. Rev. - 2000. - Vol 4. - P. 411-433.
8. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. // J Hypertens. - 2001. - Vol. 19. - P. 2271-2277.
9. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 1046 - 1053.
10. Marshall N.S., Wong K.K.H., Liu P.Y. et al. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study // Sleep. - 2008. - Vol. - 31(8). - P. 1079-1085.
11. Nakamata M., Kubota Y., Sakai K. et al. The limitation of screening test for patients with sleep apnea syndrome using pulse oximetry. // Nihon Kokyu Kanri Gakkaishi. - 2003. - Vol. 12. - P. 401-405.
12. Smith W.M. Obstructive Sleep Apnea, Home Sleep Monitoring on line. <http://emedicine.medscape.com/article/1518830-overview>, 2009.
13. Somers V.K. Sleep: a new cardiovascular frontier. // N. Engl J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 2070-2073.
14. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort // Sleep. - 2008. - Vol. 31(8). - P. 1071-1078.

Симуляционные технологии в совершенствовании оказания неотложной помощи детям

Н.Б. Троицкая¹, Б.М. Блохин², И.В. Гаврютина², Е.Ю. Овчаренко², В.Ю. Стешин²

¹ФГБУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» УД Президента РФ,

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития РФ

Новые методы симуляционного обучения позволяют моделировать контролируемые, безопасные и воспроизводимые близко к реальности неотложные состояния и тем самым сформировать и сохранить навык практической работы врача.

С 2008 г. врачи скорой медицинской помощи и педиатры регулярно проходят симуляционные тренинги с целью повышения качества оказания помощи детям. В результате диагностики исходного уровня практических навыков оказания реанимационной помощи детям получены следующие данные: средний балл за проведение искусственной вентиляции легких среди врачей скорой медицинской помощи составил 43, за проведение непрямого массажа сердца – 69; средний балл за проведение искусственной вентиляции легких в группе педиатров составил 30, за проведение непрямого массажа сердца – 65. Средний балл за проведение искусственной вентиляции легких после лекции и отработки практических навыков среди врачей скорой медицинской помощи возрос до 66, за проведение непрямого массажа сердца – до 82. Средний балл за проведение искусственной вентиляции легких после лекции и отработки практических навыков в группе педиатров составил 57, за проведение непрямого массажа сердца после лекции и отработки практических навыков – 76. Результаты проведенных исследований позволяют сделать положительный вывод о практическом применении симуляционных технологий. Инновационное обучение навыкам проведения сердечно-легочной реанимации детям имеет ряд преимуществ и с успехом используется для оптимизации работы педиатрической службы.

Ключевые слова: симуляционное обучение, реанимационная помощь детям.

New techniques of simulative training allow to model controlled, safe and close to reality urgent situations, thus promoting formation and maintenance of practical skills in physicians. Since 2008 physicians, including pediatricians, from emergency service have had regular simulative trainings so as to increase the quality of their help to children. Assessment of initial practical skills in specialists providing a resuscitation support to children has shown the following results: an average score level for artificial lung ventilation among emergency specialists was 43; for indirect heart massage – 69. In pediatric specialists: artificial lung ventilation – 30; indirect heart massage – 65. After the lecture and practical trainings an average score level for artificial lung ventilation in emergency specialists has increased up to 66; for indirect heart massage – up to 82. In the group of pediatricians: for artificial lung ventilation – up to 57; for indirect heart massage – up to 76. Such positive results of practical application of simulative technologies can lead to the following conclusion: innovative trainings for developing skills in lung-cardiac resuscitation in children have a number of advantages and can be successfully used to optimize pediatric medical service.

Key words: simulative trainings, pediatric resuscitation.

Современные инновационные технологии в медицинском образовании оказывают возрастающее влияние на общий уровень развития медицины и эффективности системы здравоохранения в стране.

В практической деятельности врач нередко встречается с острыми заболеваниями, требующими проведения неотложной терапии. Характер и содержание неотложной медицинской помощи детям при различных клинических состояниях, часто представляющих собой непосредственную угрозу жизни, имеют определенные особенности.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, выживаемость больных после остановки сердца и дыхания на догоспитальном этапе составляет 5–10% и на госпитальном этапе – 15–17% [4]. Ежегодно в США 16 000 детей умирают в результате остановки сердца на догоспитальном этапе [5]. Одной из причин высокой смертности является низкое качество проведения базисной сердечно-легочной реанимации.

Угрожающие жизни ситуации, по данным ВОЗ, возникают у детей в 25% случаев. Можно предположить, что в каждом четвертом случае смерть ребенка в РФ является условно предотвратимой и зависит от квалификации специалиста, оказывающего первую экстренную врачебную помощь.

Часто причиной гибели пациентов являются врачебные ошибки, отсутствие достаточного практического опыта, командной работы врачей.

Правильное и своевременное проведение первичных реанимационных мероприятий на ранних этапах острого заболевания или травмы может оказаться важнее, чем все последующее лечение в условиях медицинского стационара.

В последние годы разработаны современные стандарты реанимационной и неотложной медицинской помощи, отвечающие требованиям высокой эффективности и безопасности при различных неотложных состояниях.

Вместе с тем существующая система подготовки врачей-педиатров, врачей-неонатологов и других специалистов не позволяет врачам реализовывать их в полном объеме. Основной проблемой существующей системы является недостаточное внимание к обучению алгоритмам действий в экстремальных ситуациях, максимально быстрому принятию решения и безукоризненному выполнению манипуляций в непривычных условиях в сотрудничестве со специалистами различного (в том числе немедицинского) профиля.

Для максимально продуктивного обучения высокотехнологичным стандартам оказания неотложной помощи, в том числе в педиатрии и неонатологии, разработана симуляционная техника, позволяющая обучать курсантов от отдельных практических навыков до отработки сложных сценариев при неотложных состояниях.

Анализ сложившейся в стране ситуации свидетельствует о необходимости внедрения инновационных

методов обучения в процесс обязательной подготовки студентов и врачей различных специальностей, оказывающих экстренную медицинскую помощь детскому населению [6, 11, 12].

Учитывая особенность профессии врача неотложной помощи (исключительно практическая направленность, высокие риски, особые условия оказания помощи, необходимость быстрого принятия решений и др.), методика подготовки и усовершенствования знаний и навыков врача требует максимального внедрения интерактивного метода обучения как наиболее эффективного, а также как метода наиболее объективной системы оценки работы врача.

Симуляция является одним из видов интерактивного обучения.

С 2008 г. обучение врачей скорой медицинской помощи и педиатров осуществляется с применением симуляционных образовательных технологий. Инновационная программа включает в себя научно-образовательные модули с комплексной модульной комплектацией и программным обеспечением, информационно-образовательный портал с единым электронным хранилищем данных, телекоммуникационные и симуляционные методы дистанционного обучения. Каждый модуль состоит из нескольких основных этапов, включающих как пассивные, так и активные формы взаимодействия с преподавателем. Обучающая единица — модуль — четко спланирована по времени.

Пример одного из модулей.

Модуль «Сердечно-легочная реанимация»

Первый этап модуля — диагностика исходного уровня знаний и практических навыков. Производится до секции практических навыков с помощью манекена для отработки навыков сердечно-легочной реанимации с регистрацией качества компрессий и вентилиций. Оценка практических навыков проводится в соответствии с рекомендациями Международного комитета по связям в области реанимации (ILCOR 2010). Полученные данные заносятся в рейтинго-балльную таблицу оценки работы врача. Включение тестирования позволяет обозначить основные требования к подготовке врача и служить одним из методов формирования мотивации к дальнейшему восприятию теоретического материала, а также поиску решений возникших вопросов. Диагностика исходного и достигнутого уровня знаний и практических навыков включает в себя оценку:

- непрямого массажа сердца,
- вентилиций рот-в-рот, рот-в-рот и нос.

В результате диагностики исходного уровня практических навыков оказания реанимационной помощи детям получены следующие данные среди врачей скорой медицинской помощи поликлиники и педиатров (рис. 1): средний балл за проведение искусственной вентилизации легких до лекции и отработки практических навыков среди врачей скорой медицинской помощи составил 43, за проведение непрямого массажа сердца до лекции и отработки практических навыков — 69; средний балл за проведение искусственной вентилизации легких до лекции и отработки практических навыков в группе педиатров составил 30, за проведение непрямого массажа сердца до лекции и отработки практических навыков — 65. Наиболее часто встречающимися ошибками проведения ис-

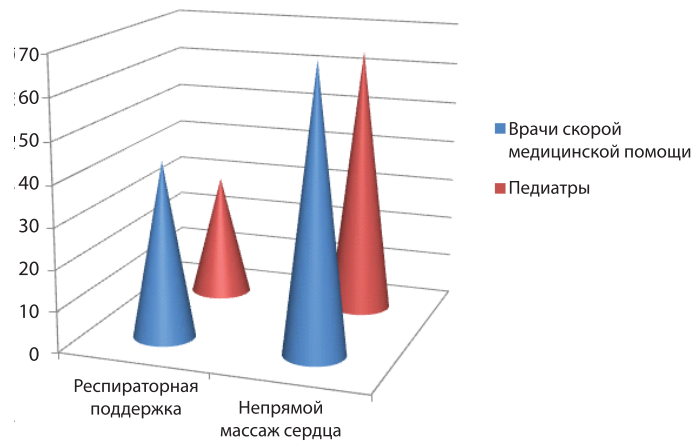


Рис. 1. Качество респираторной поддержки и непрямого массажа сердца до обучения.

кусственной вентилизации легких оказались неправильное поддержание проходимости дыхательных путей (43%) и низкий объем вдвухаемого воздуха (32%). Частыми ошибками проведения непрямого массажа сердца стали длительный интервал между компрессиями и искусственной вентилизацией легких (19%) и низкая частота компрессий в минуту (41%).

Лекция «Сердечно-легочная реанимация у детей и подростков. Рекомендации ILCOR 2010» проводится после диагностики исходного уровня практических знаний.

Отработка практических навыков — ключевое звено в освоении материала и является следующим этапом модуля. В зависимости от программы модуля курсант выполняет определенный набор манипуляций на манекенах-тренажерах в специально оборудованном зале. Учитывая возможное возникновение сложностей у врача в процессе практического выполнения манипуляций, предусмотрен индивидуальный подход к обучению. Тем самым значительно возрастает эффективность формирования навыка и выживаемость знаний. В новой системе обучения предусмотрена максимальная приближенность к реальным условиям работы врача. Аппаратура, инвентарий, рабочая зона, время развития клинической ситуации позволяют адаптировать искусственные условия к атмосфере реальных событий. Использование разных типов манекенов (манекенов-тренажеров, манекенов-имитаторов пациентов, высокотехнологичных манекенов типа аналогов пациентов) для каждой конкретной задачи обучения позволяет существенно повысить эффективность освоения практических навыков [7].

Врачи обучаются умению управлять поставленными задачами, управлять ресурсами в кризисных ситуациях, принимать решения в стрессовой ситуации, уметь проявлять качества лидера, взаимодействовать с пациентом, его родственниками, с младшим медицинским персоналом, с коллегами. Образовательные проекты учитывают передовой международный опыт в области клинического моделирования и соответствуют инновационным технологиям. При этом соблюдается полная безопасность как для пациента, так и для врача [8, 10]. Любая манипуляция имеет четкое отражение на состоянии симулятора пациента, что позволяет врачу научиться предвидеть возможное развитие клинической ситуации.

Секция практических навыков включает:

- изучение алгоритма базисной сердечно-легочной реанимации;
- освоение навыка непрямого массажа сердца у грудного ребенка, ребенка старше года, подростка;
- освоение навыка вентилиции легких рот-в-рот, рот-в-рот и нос у грудного ребенка, ребенка старше года, подростка;
- практическое применение алгоритма базисной сердечно-легочной реанимации на примерах клинических случаев;
- изучение жизнеугрожающих аритмий.

До начала изучения диагностики остановки сердца и алгоритма базисной сердечно-легочной реанимации процент случаев расхождений в диагнозе составил 83. Основными причинами расхождений в диагнозе стали неправильное определение сердечного ритма (30%), пульса и дыхания (23 и 27 %).

Методика приобретения навыков в условиях симуляции — от простого к сложному. Разработка симуляционного занятия требует определенной последовательности, так называемый пошаговый метод освоения знаний [3]. Приобретение практических навыков независимо от специальности и сложности навыка проводится по следующей схеме:

1. Изучение общего процесса выполнения манипуляции.
2. Определение этапов выполнения манипуляции.
3. Установка последовательности этапов.
4. Выделение предельно важных этапов, необходимых для выполнения манипуляции.
5. Усвоение курсантами каждого действия каждого этапа.
6. Выделение часто встречающихся серьезных ошибок.
7. Работа над ошибками.

Привлечение курсантов в мини-ролевые игры позволяет практически реализовать полученные ранее знания по технике манипуляций и преодолеть слабые стороны межличностных отношений. Манекены-имитаторы пациентов с набором функций по изменению основных витальных показателей приближают атмосферу учебного зала к реальным условиям. Подобный интерактивный метод обучения стимулирует развитие лидерских качеств, заинтересованность в повышении индивидуальных и общих результатов работы, творческий подход к решению поставленных задач, а также выполняет роль эмоциональной перезагрузки [1, 2].

Эффективность обучения врачей оценивается после завершения этапа освоения практических навыков с помощью системы рейтинго-балльной оценки практических навыков. Рейтинговая система освобождает от привычного субъективизма. Система накопления баллов позволяет более объективно судить об эффективности работы врача, непрерывно контролировать результаты обучения; реализовывать индивидуальный подход в образовательном процессе; формировать мотивацию к систематической работе; развивать способности к самооценке как средству саморазвития и самоконтроля; выявлять лидеров и отстающих с целью реализации индивидуального подхода в процессе обучения.

Повторное тестирование реанимационных приемов показало значительное улучшение результатов (рис. 2): средний балл за проведение искусственной вентилиции

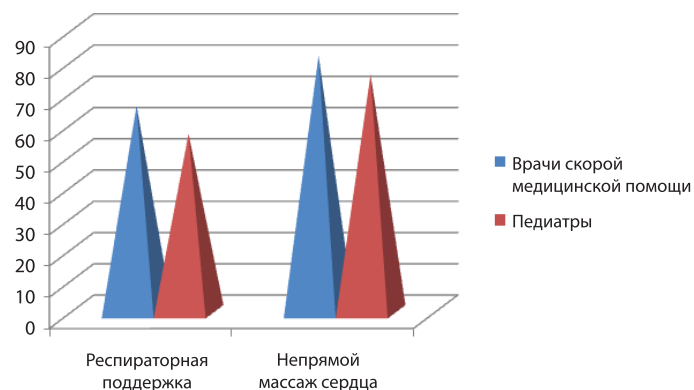


Рис. 2. Качество респираторной поддержки и непрямого массажа сердца после обучения.

легких после лекции и отработки практических навыков среди врачей скорой медицинской помощи возрос до 66, за проведение непрямого массажа сердца — до 82; средний балл за проведение искусственной вентилиции легких после лекции и отработки практических навыков в группе педиатров составил 57, за проведение непрямого массажа сердца после лекции и отработки практических навыков — 76.

Завершающая симуляционная секция проводится с использованием высокотехнологичных манекенов-пациентов при участии курсантов. В ходе симуляции обучающиеся получают кейс с полным описанием истории события. После изучения случая курсанты переходят в рабочую зону, где находится пациент, и приступают к самостоятельной диагностике и лечению ургентного состояния без участия преподавателей. Во время симуляции проводится непрерывная аудио-видеорегистрация действий курсантов в режиме реального времени. По завершении каждого симуляционного кейса осуществляется дебрифинг — подробный разбор действий врачей совместно с просмотром полученного видеоматериала. Проведение симуляционной секции позволяет повысить усвоение знаний с 20 до 90 % [3, 9].

После завершения симуляционной секции частота расхождений диагноза снизилась в 9 раз и составила 9% ($p < 0,05$). Время экспозиции диагноза на выходе снизилось на 43% ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований можно выделить следующие преимущества симуляционных технологий:

- Абсолютная безопасность для здоровья пациента [8, 10].
- Возможность объективной оценки компетентности врача до начала работы с реальными пациентами.
- Абсолютная безопасность для обучающихся (ничто не угрожает жизни курсанта в случае возможных ошибок).
- Непрерывное постдипломное образование практических врачей всех специальностей.
- Моделирование редких заболеваний и тактики их лечения.
- Возможность планировать учебный процесс независимо от наличия/отсутствия «подходящих» к теме занятия пациентов.
- Обучение с помощью симуляционных технологий позволяет проводить работу над ошибками и

повторять клинические сценарии до достижения успешного решения задач.

- Курсант имеет возможность проанализировать результат своей работы в режиме офф-лайн, что является одним из элементов стимулирования к дальнейшему изучению материала.
- Занятия обеспечивают быструю и максимальную обратную связь между курсантом и преподавателем.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать положительный вывод о практическом применении симуляционных технологий в системе здравоохранения. Инновационное обучение навыкам проведения сердечно-легочной реанимации детям имеет ряд преимуществ и с успехом используется для оптимизации работы педиатрической службы.

Литература

1. Blokhin B., Loayza H., Makrushin I. et al. 2th Congress of the European Academy of Pediatrics, Book of abstracts, France, 2008, 79.
2. Blokhin B., Gavryutina I., Loayza H. et al. Book of abstracts, 14th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Moscow (ISHNE 2011), 28.

3. Blokhin B., Loayza H., Makrushin I. et al. Book of abstracts, Second International Paediatric Simulation Symposium and Workshops, Italy, 2009, 37.

4. Eisenberg M., Mengert T. Cardiac resuscitation. N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1304-1313.

5. Fleisher C.R. et al. Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 6th edition, LWW, 2010, p. 1-3.

6. Friesen L., Stotts N.A. J. Nurs. Educ. 1984; 23: 184-191.

7. Gaba D. Human work environment and simulators. In Anesthesia. Miller RD, ed. 5th edition, Churchill Livingstone, 1999, 43-44.

8. Jacobs L.M., Burns K.J., Luk S.S. Bull. Am. Coll. Surg. 2005; 90(6): 8-14.

9. Jeremy J.S.B. Hall. Learning and Simulation V0.0 25/01/2011, 15.

10. Kneebone R.L., Scott W., Darzi A., Horrocks M. Med. Educ. 2004; 38(10): 1095-1102.

11. Palese A., Trenti G., Sbrojavacca R. Assist Inferm. Ric. 2003; 22: 68-75.

12. Raymond P. Tuttle R.R.T., Mark H. et al. Respiratory care, March 2007 VOL 52 NO 3, 44.

Анализ факторов сердечно-сосудистого риска и их коррекция в амбулаторно-поликлинической практике

Е.М. Андреевская¹, Е.С. Минина¹, Е.В. Новоженова¹, Н.Ю. Мосолова¹,
О.В. Шишлячева¹, Л.О.Минушкина²

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Целью исследования являлись совершенствование системы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин путем выявления классических факторов риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, повышение уровня холестерина и ожирение), оценки дополнительного риска при повышенном уровне высокочувствительного С-реактивного белка и оптимизация тактики превентивной фармакотерапии в условиях повседневной клинической практики.

Проведено обследование группы пациентов из 30 человек (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте старше 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием факторов сердечно-сосудистого риска. Обследование пациентов включало оценку демографической информации, данных анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, определение профиля артериального давления, проведение антропометрических измерений, анализ лабораторных данных. Суммарный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE, анализировали связь уровня высокочувствительного С-реактивного белка с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с моделью Ridker.

Оценка связи уровня высокочувствительного С-реактивного белка с показателями прогностически неблагоприятных нарушений метаболизма выявила достоверную связь высокочувствительного С-реактивного белка с индексом соотношения объем талии/объем бедер при артериальной гипертензии I стадии, возрастающую при артериальной гипертензии III стадии, и прямую связь с уровнем триглицеридов в группе с артериальной гипертензией I–III стадии. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка может служить для объективизации принимаемого решения при выборе тактики агрессивной комбинированной профилактической медикаментозной терапии и выделения контингента пациентов для активного динамического наблюдения.

Ключевые слова: прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений, превентивная фармакотерапия.

The aim of the present study was to perfect a prognostic system for cardio-vascular complications in male and female by revealing classical risk factors (arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, increased cholesterol levels, obesity) as well as to evaluate additional risk factors like increased C-reactive protein and to optimize the tactics of preventive pharmacotherapy in every day routine clinical practice.

30 patients (18 women and 12 men) older than 50 without cardio-vascular pathology but with cardio-vascular risk factors have been taken into the study. The following information was collected from the patients: demography, anamnesis, accompanying diseases, profile of arterial hypertension, anthropometric parameters, lab findings. A summarized 10-year risk factor for cardio-vascular complications has been evaluated by SCORE scale. C-reactive protein relations with main cardio-vascular risk factors have also been evaluated by Ridker model.

While assessing relations of highly sensitive C-reactive protein and prognostically unfavourable metabolic disorders it has been found out that there is an evident relation between C-reactive protein levels and ratio "waist measurements/hip measurements" in patients with arterial hypertension stage I, an increasing relation in patients with arterial hypertension stage III, and a direct relation between triglyceride levels and arterial hypertension in stages I–III. Levels of highly sensitive C-reactive protein may help to objectively make a choice in tactics of aggressive combined prophylactic medicamentous therapy and to define a group of patients for active dynamic follow-up.

Key words: cardio-vascular complication prognosis, preventive pharmacotherapy.

Как показывает опыт практического здравоохранения, определение высокого риска у клинически здоровых лиц на основе данных эпидемиологических наблюдений с экстраполяцией на старший возраст не является для них сильным мотивирующим фактором для начала агрессивной комбинированной медикаментозной терапии. У врача для выбора тактики длительной агрессивной фармакотерапии, направленной на коррекцию нескольких факторов риска, также должны быть убедительные аргументы, основанные на объективных критериях, свидетельствующих о высоком дополнительном риске у конкретного пациента и, таким образом, идентификации лиц с угрожающе высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Проблема адекватности первичной медикаментозной профилактики путем коррекции факторов риска остается не-

решенной до настоящего времени, так как более 50% сердечно-сосудистых катастроф развивается у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [1, 2]. Актуальность проблемы улучшения качества профилактической помощи определяется недостаточной изученностью вопроса о критериях выбора оптимальной тактики превентивной терапии у пациентов с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска.

Уровень сердечно-сосудистой смертности в России очень высок. Россия – вторая после Украины страна в мире по распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Различными формами ССЗ страдают 16 млн россиян. Ежегодно в России от ССЗ умирают более 1 млн человек, поэтому необходимо улучшение качества профилактической помощи, что поможет существенно снизить смертность от ССЗ.

В многочисленных исследованиях установлено, что при наличии одного или нескольких факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, курение, сахарный диабет, повышение уровня холестерина – ХС и ожирение) риск смерти от ССЗ возрастает. Также было выявлено, что в условиях повседневной клинической практики не предпринимаются адекватные действия по устранению этих факторов, что может быть причиной роста смертности от ССЗ. Доказано, что меры, направленные на улучшение выявления и устранение факторов риска, могут значительно снизить смертность от коронарной патологии во всех европейских странах [3].

Доминирующим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений является АГ, как правило, в сочетании с другими классическими факторами риска, такими, как ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена.

Только 14% коронарных событий у мужчин и 5% у женщин происходит без участия АГ, а контроль над уровнем артериального давления (АД) уменьшает риск этих явлений примерно на 1/3 [4]. Тем не менее, несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов, почти у 45,5% больных в США не удается достигнуть целевых цифр АД. В европейских странах количество пациентов с неконтролируемым АД варьирует от 59,7% (Англия) до 81,3% (Испания). В России только у 21,5% мужчин и 22,5% женщин, получающих терапию при АГ, АД достигает целевого уровня [5, 6].

Уровень высокочувствительного С-реактивного бейка (вЧС-РБ) является биологической реакцией организма, отражающей состояние воспалительной реакции в эндотелии и детерминирующей высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Американской ассоциацией сердца (АНА) официально рекомендовано определение уровня вЧС-РБ у практически здоровых лиц с факторами риска в качестве добавочного фактора при определении абсолютного сердечно-сосудистого риска [7].

Определение уровня вЧС-РБ клинически чрезвычайно важно, поскольку у 62% пациентов сердечно-сосудистые осложнения развиваются при очень низком риске по шкале SCORE, у 43% – при одном факторе риска и у 9,4% – при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска [8–10].

Целью настоящего исследования являлись совершенствование системы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин путем выявления классических факторов риска (АГ, курение, сахарный диабет, повышение уровня ХС и ожирение), оценки дополнительного риска при повышенном уровне вЧС-РБ и оптимизация тактики превентивной фармакотерапии пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Нами проведено обследование группы пациентов из 30 человек (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте старше 50 лет без ССЗ с факторами сердечно-сосудистого риска в соответствии с требованиями клинко-эпидемиологического многоцентрового исследования EURIKA по изучению общественного здоровья для оценки влияния факторов риска ССЗ на уровень смертности и эффективность коррекции имеющихся факторов риска. Общее количество пациентов – 7641 из 12 европейских стран, 604 из них – пациенты из 26 центров

России [11–13]. Сбор данных был начат в мае 2009 г. и завершен в январе 2010 г.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте старше 50 лет, у которых не было ССЗ, но был один или несколько факторов риска его развития. Пациенты регулярно приходили на амбулаторный прием врача-терапевта и соответствовали критериям включения протокола.

Определение факторов риска и оценка терапии базировались на Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ от 2007 г.

Обследование пациентов осуществлялось на двух визитах. Во время первого визита собирали демографическую информацию о каждом пациенте, данные анамнеза, регистрировали сопутствующие заболевания с применением эпидемиологических методов. Определяли профиль АД. Проводили антропометрические измерения: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ).

На втором визите проводили забор крови. Определяли липидный спектр (общий холестерин – ОХ, триглициды – ТГ, липопротеиды высокой и низкой плотности – ЛПВП, ЛПНП соответственно), глюкоза крови, гликированный гемоглобин и уровень вЧС-РБ.

Суммарный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE с оценкой классических метаболических факторов риска (АД, уровень ОХС, возраст, пол, статус курения). При проведении исследования был рассчитан дополнительный риск смерти, связанный с воздействием каждого фактора (АГ, курение, гиперлипидемия, сахарный диабет).

В соответствии с поставленной целью в группе наблюдения анализировали связь уровня вЧС-РБ с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений с градацией риска по уровню вЧС-РБ в соответствии с моделью Ridker [9] (табл. 1).

Таблица 1
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня вЧС-РБ

Концентрация вЧС-РБ, мг/л	≤1	1,1–1,9	2,0–2,9	>3
Риск ССЗ	Минимальный	Низкий	Умеренный	Высокий

В рамках исследования EURIKA был проведен опрос врачей (806 врачей по всем странам, 94 врачей из 26 центров по России, 3 врачей ФГБУ «Поликлиника №3»), которые отвечали на вопросы о том, используют ли они какие-либо методики оценки риска и следуют ли клиническим рекомендациям по ведению пациентов. Помимо этого, оценивали факторы, влияющие на частоту использования этих методик и рекомендаций.

Статистический анализ проведен с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm std$.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов, отобранных в исследование EURIKA, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Общая популяция исследования EURICA	Пациенты из России	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» женщины	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» мужчины
Число пациентов	7641	604	18	12
Возраст, годы ($\pm$ CO)	63,2 $\pm$ 8,9	58,3 $\pm$ 7,3	55,3 $\pm$ 7,1	58,2 $\pm$ 6,4
Мужчины, %	48,4	31,8		40
Женщины, %	51,6	68,2	60	
Курильщики, %	48,4	40,6	44,4	58,3
В том числе: курящие при включении бывшие курильщики	21,3 27,1	25,2 15,4	27,8 16,6	33,3 25,0
АГ, %	72,7	80,5	78,4	74,6
Дислипидемия, %	57,7	50,5	55,4	52,7
Сахарный диабет 2-го типа, %	26,8	15,7	18,3	15,2
Ожирение, %	43,5	56,5	57,8	52,6
Отсутствие физической активности, %	19,8	12,6	19,2	17,5
Низкая физическая активность, %	50,2	54,6	58,7	53,4
Высокий риск ССЗ, %	40,1	29,0	28,5	24,6

Средний возраст женщин составлял 55,3 $\pm$ 7,1 года, мужчин — 58,2 $\pm$ 6,4 года. Женщины составляли 60% популяции, мужчины — 40%. Более половины пациентов (50,7% женщин и 52,6% мужчин) имели избыточную массу тела (ожирение 1–2-й степени). Более полови-

ны пациентов (58,7% женщин и 53,4% мужчин) имели низкую физическую активность, а у 19,2% женщин и 17,5% мужчин физическая активность практически отсутствовала. Курящие пациенты составляли 16,6% среди женщин и 25% среди мужчин. Семейный анамнез ранних ССЗ имел место у 37,9%, дислипидемии — у 50,5%, сахарного диабета — у 15,7% пациентов в популяции. При проведении исследования был рассчитан дополнительный риск смерти, связанный с воздействием каждого фактора ССЗ. Установлено, что у курильщиков риск смерти от ССЗ возрастает на 17%, при наличии АГ — до 23%, при повышении уровня ХС — до 26%, а при наличии сахарного диабета — до 30%.

В рамках исследования EURICA был проведен анализ эффективности мероприятий по первичной профилактике ССЗ.

В табл. 3 представлена характеристика пациентов с АГ и дислипидемией, оценка проведения гипотензивной и гиполипидемической терапии и достижения целевых показателей у пациентов (отдельно оценивалась популяция больных с сахарным диабетом и без диабета).

Целевым уровнем АД считали показатели систолического АД (САД) $\leq$ 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) $\leq$ 90 мм рт.ст. У больных сахарным диабетом целевым уровнем САД считали цифры $\leq$ 130 мм рт.ст. и ДАД $\leq$ 80 мм рт.ст.

Целевым уровнем ОХС считали значения $\leq$ 5 ммоль/л и ЛПНП $\leq$ 3 ммоль/л. У больных сахарным диабетом целевым уровнем ОХС считали значения $\leq$ 4,5 ммоль/л и ЛПНП — $\leq$ 2,5 ммоль/л.

Антигипертензивную терапию получали 88,4% мужчин и 86,4% женщин, но только у 34,8 и 36,2% соответственно удалось достигнуть целевых цифр АД. Среди пациентов с дислипидемией только половина (44,8% женщин и 52,6% мужчин) получали гиполипидемическую терапию и только у 23,2% женщин и 25,1% мужчин достигнут контроль над дислипидемией.

Для совершенствования оценки риска среди больных, наблюдавшихся на базе поликлиники №3, мы провели оценку ассоциации классических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений с уровнем вЧС-РБ (табл. 4).

Таблица 3
Оценка проведения терапии и достижения целевых показателей у пациентов с АГ и дислипидемией

Показатель	Все пациенты EURICA	Пациенты из России	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» женщины	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» мужчины
АГ, n	5559	486	13 (72,2%)	8 (66,7%)
Медикаментозное лечение, %	94,2	85,4	88,4	86,4
Достижение целевого уровня АД, %	38,8	35,9	34,8	36,2
Дислипидемия, n	4407	305	10	7
Медикаментозное лечение, %	74,4	49,8	44,8	52,6
Достижение целевого уровня ОХС, %	43,3	27,6	26,3	28,7
Достижение целевого уровня ОХС и ЛПНП, %	41,2	24,3	23,2	25,1

Таблица 4

Распределение пациентов с различными факторами сердечно-сосудистого риска в группы по уровню вЧС-РБ (n=30)

Концентрация вЧС-РБ, мг/л	≤1	1.1-1.9	2.0-2.9	>3
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений	Минимальный	Низкий	Умеренный	Высокий
Количество пациентов с АГ	2	4	13	4
Количество пациентов с ожирением	3	2	7	5
Количество пациентов с дислипидемией	1	3	8	4
Количество пациентов с многофакторным риском	0	2	10	18

Оказалось, что более 50% пациентов, имеющих 1 или 2 фактора риска, и значит, имеющих низкий или умеренный дополнительный риск по шкале SCORE, должны быть отнесены к категориям среднего и высокого риска по уровню вЧС-РБ. У пациентов с несколькими факто-

рами риска в 90% случаев имеется высокий риск ССЗ по уровню вЧС-РБ. Дополнительно у больных с АГ различной степени тяжести был проведен анализ корреляционных связей между изученными факторами риска и уровнем вЧС-РБ (табл. 5). Оценка связи уровня вЧС-РБ с показателями прогностически неблагоприятных нарушений метаболизма выявила достоверную связь вЧС-РБ с индексом соотношения ОТ/ОБ на уровне $r=0,7$ ($p<0,01$) при АГ I стадии, возрастающую до $r=0,85$ ($p<0,008$) при АГ III стадии. Установлена прямая связь уровня вЧС-РБ со средним показателем уровня ТГ от $r=0,38$ ($p<0,09$) в группе с АГ I стадии, до $r=0,57$ при достоверности $p<0,04$ при АГ III стадии. Высокодостоверная прямая связь установлена также между уровнем вЧС-РБ и индексом ОХС/ХС ЛПВП в трех группах АГ независимо от уровня САД – от $r=0,54$ ($p<0,04$) при АГ I стадии до $r=0,6$ ($p<0,009$) при АГ III стадии. Достоверная тесная обратная связь с уровнем ХС ЛПВП установлена также в трех группах АГ – от $r=0,49$ ($p<0,07$) при АГ I стадии до $r=0,62$ ($p<0,03$) при АГ III стадии.

Таблица 5

Средний показатель вЧС-РБ у больных с АГ при распределении в три группы по степени АГ и связь вЧС-РБ с факторами риска, формирующими метаболический синдром

Факторы риска	I степень АГ САД 140–159 или ДАД 90–99 мм рт.ст. n=13 (43%)	II степень АГ САД 160–179 или ДАД 100–109 мм рт.ст. n=11 (37%)	III степень АГ САД ≥180 или ДАД ≥110 мм рт.ст. n=6 (20%)
вЧС-РБ, мг/л	1,8±10,23	2,80±0,7	3,2±0,1
ИМТ, кг/м ²	29,9±7,5	31,8±4,8	32,1±3,9
Коэффициент корреляции (ИМТ и вЧС-РБ)	0,49 $p<0,08$	0,52 $p<0,05$	0,59 $p<0,04$
ОТ/ОБ	0,89±0,11	0,94±0,9	0,98±0,13
Коэффициент корреляции (ОТ/ОБ и вЧС-РБ)	0,7 $p<0,01$	0,78 $p<0,01$	0,85 $p<0,008$
ОХС/ХС ЛПВП	5,3	6,7	6,7
Коэффициент корреляции (ОХС/ХС ЛПВП и вЧС-РБ)	0,54 $p<0,04$	0,7 $p<0,006$	0,6 $p<0,009$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,3	0,9±0,5	0,9±0,2
Коэффициент корреляции (ХС ЛПВП и вЧС-РБ)	0,49 $p<0,07$	0,52 $p<0,05$	0,62 $p<0,03$
ТГ, ммоль/л	1,9±0,4	1,9±1,2	2,3±0,6
Коэффициент корреляции (ТГ и вЧС-РБ)	0,38 $p<0,09$	0,42 $p<0,08$	0,57 $p<0,04$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8±1,0	5,9±0,7	6,2±0,8
Коэффициент корреляции (глюкоза крови натощак и вЧС-РБ)	0,22 $p<0,4$	0,31 $p<0,2$	0,38 $p<0,2$

Исследование EURIKA (The European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice), проводившееся в 12 странах Европы, ставило перед собой задачи оценить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в рутинной амбулаторной практике. В нашей работе мы сравнили распространенность основных факторов риска атеросклероза в целом в исследовании, в Российской популяции и среди больных, наблюдавшихся в поликлинике №3. Обращает на себя внимание более низкая, чем в других европейских странах, распространенность сахарного диабета и несколько большая доля среди наших больных пациентов с избыточной массой тела. По распространенности других факторов риска существенных различий не было.

Обращает на себя внимание, что у больных из России, как в целом, так и у больных, наблюдавшихся на базе поликлиники №3, степень контроля за артериальным давлением и дислипидемией оказалась ниже, чем в целом среди больных, участвовавших в исследовании. Это может свидетельствовать о недооценке риска сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике. При опросе 30% врачей ответили, что они не используют методики оценки риска, а 13% врачей отметили, что не следуют рекомендациям по коррекции факторов риска ССЗ. Среди основных причин специалисты отметили нехватку времени, низкую эффективность и недостаточное понимание методик и положений руководств.

Для совершенствования подхода к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений мы

использовали как классические факторы, так и более новые маркеры высокого риска, такие как вЧС-РБ. Кроме того, анализировали эффективность мер первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Величина вЧС-РБ непосредственно связана с риском развития тяжелых ССЗ и их осложнений — инфаркта миокарда, внезапной смерти, мозгового инсульта как у больных ССЗ, так и у пациентов без симптомов. Для стратификации риска сосудистых осложнений значимым является уровень вЧС-РБ, не превышающий 10 мг/л. Более высокие показатели связаны с наличием острого воспаления, хронического заболевания, травмы. В нашей работе для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений мы использовали шкалу, предложенную Р.М. Ridker [12]. При этом в нашем исследовании было показано, что у больных с высоким риском осложнений согласно шкале SCORE оценка риска, проведенная с использованием вЧ-СРБ, также свидетельствует в пользу высокого риска осложнений. У больных, имеющих лишь 1–2 классических фактора риска, уровень вЧС-РБ в ряде случаев может соответствовать высокому риску осложнений. Таким образом, включение в практику обследования амбулаторных больных определение вЧС-РБ может дать дополнительную информацию об имеющемся риске сердечно-сосудистых осложнений и расширить показания к назначению терапии, направленной на первичную профилактику осложнений.

При анализе ассоциаций вЧС-РБ с другими факторами риска атеросклероза оказалось, что наиболее тесные корреляционные связи факторов риска с вЧС-РБ наблюдаются у больных с АГ III стадии. У больных с АГ I и II стадии корреляции менее тесные или недостоверны. Это также свидетельствует о наибольшей диагностической и прогностической значимости оценки уровня вЧС-РБ у больных с АГ I и II стадии.

Выводы

1. В настоящее время перед терапевтом первичного амбулаторно-поликлинического звена поставлена задача своевременного выявления категории лиц высокого риска летальных или угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний до развития клинически выраженных проявлений сердечно-сосудистой патологии с целью их профилактики.

2. Антигипертензивные препараты и липидснижающую терапию в России назначают реже, чем в европейских странах, что в свою очередь приводит к низкому контролю АД (35,9%) и уровней липидов (24,3%).

3. Более 60% пациентов, получающих лечение по поводу АГ и дислипидемии, нуждаются в более эффективной стратегии по лечению и коррекции факторов риска.

4. Особое внимание в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний должно быть уделено женщинам с факторами риска, которые составляют большинство (68,2%) в российской популяции.

5. Определение уровня вЧС-РБ может служить для объективизации принимаемого решения при выборе

тактики агрессивной профилактической медикаментозной терапии и выделения контингента пациентов для активного динамического наблюдения.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 7(6), прилож1513-8.

2. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА.

3. Banegas J. et al. Prevalence and control of traditional cardiovascular risk factors and anticipated avoidable coronary mortality in primary prevention in Europe: The EURIKA Study. PCV30. Presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, 6-9 Nov 2010, Prague, Czech Republic.

4. Boytsov S.A. Cardiovascular risk factors management in primary prevention of cardiovascular disease in the Russian Federation (The EURIKA study). Abstract A-340-0015-00177. Presented at the 79th European Atherosclerosis Society Congress, EAS, 26-29 June, 2011, Gothenburg, Sweden.

5. Dallongeville J. et al. A survey of physicians' attitudes towards the control of cardiovascular risk factors. The EURIKA Study. PCV121. Presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, 6-9 Nov 2010, Prague, Czech Republic

6. European Heart Network. Cardiovascular Disease Statistics. <http://www.ehnheart.org/cdv-statistics.html>

7. Grinland P, Knoll MD, Stamler J. et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA. 2003;290:891-7.

8. Jose' R. Banegas, European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehr08.

9. Lawes C. et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371:1513-8.

10. Khot U.N., Khot M.B. Bajazer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290: 898-904.

11. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practices. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.

12. Ridker P.M., Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation 2004; 109:1955-9.

13. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109:2818-25.

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий на поликлиническом уровне

Е.С. Минина, Е.В. Мартынова, Н.И. Пикалова, А.В. Колесникова, О.К. Максименко, Н.В. Полуянова
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Исследование посвящено оценке возможности проведения профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторно-поликлинической практике в соответствии с клиническими рекомендациями. У 431 пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий был оценен риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, рассчитан риск кровотечений по шкале HAS-BLEED, риск развития гастропатий и изучено наличие противопоказаний к назначению варфарина. Профилактика тромбозов по клиническим рекомендациям в амбулаторно-поликлинической практике ограничена ввиду наличия у пациентов с фибрилляцией предсердий высокого риска кровотечений (у 88% пациентов, подлежащих антитромботической терапии) и большой долей пациентов с противопоказаниями к терапии варфарином (67%). Применение ацетилсалициловой кислоты в отобранной группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий на амбулаторном этапе также ограничено высоким риском развития гастропатий (у 80% пациентов). У пациентов, принимавших варфарин, в исследуемой группе целевой уровень международного нормализованного отношения составил 38%, что в 2 раза превышает мировой показатель.

Ключевые слова: профилактика тромбозов, фибрилляция предсердий.

The aim of the present study was to evaluate possibilities of prophylactic measures against thromboembolism in patients with atrium fibrillation in out-patient-polyclinical service. In 431 patients with constant atrium fibrillation the following parameters have been calculated: risk for thromboembolic complications by scale CHA2DS2-VASc, risk for bleedings by scale HAS-BLEED, risk for gastropathies. The researchers have also studied contraindications for Varfarin prescription. Prophylactic measures are limited in out-patient-polyclinical service by clinical recommendations because of high risk for hemorrhage in patients with atrium fibrillation (88% of patients may have antithrombotic therapy) and because of a large group of patients having contraindications for Varfarin therapy (67%). The prescription of acetylsalicylic acid for the patients with constant atrium fibrillation is also limited at out-patient stage because of high risk of gastropathies (80%). In patients from the studied group who took Varfarin a target level of international normalized ratio was 38% what is twice more than the world parameter.

Key words: thrombosis prophylactics, atrium fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией — число больных, страдающих этой аритмией, достигает 2% в популяции. Прогрессирующий рост заболеваемости обусловлен старением населения Земли, особенно в развитых странах [10, 11]. ФП ассоциируется с повышенным риском смерти, тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности.

В исследовании D. Newlast и соавт. [9] выживаемость в течение года после постановки диагноза составила при пароксизмальной форме ФП 98%, при постоянной форме ФП 93%. Смертность обусловлена патологическими процессами, формирующими кардиоваскулярный континуум.

По данным Фраменгемского исследования, риск тромбоэмболических осложнений при ФП растет пропорционально возрасту (15% среди лиц моложе 60 лет и 42% у лиц старше 80 лет). Без антикоагулянтной терапии риск ишемического инсульта при ФП составляет 4–5% в год. При этом у больных с постоянной формой ФП тромбоэмболические осложнения являются непосредственной причиной летального исхода примерно в 25% случаев [3]. Около половины ассоциированных с ФП инсультов приходится на возрастную группу старше 75 лет, причем у женщин инсульты возникают чаще, чем у мужчин. Профилактика церебральных тромбозов в этой возрастной группе становится основной задачей лечения при ФП.

В 2010 г. Европейское кардиологическое общество приняло новые рекомендации по ведению больных с ФП. В них в шкалу риска факторов тромбоэмболических осложнений был добавлен женский пол, а возраст снижен с 75 до 54 лет.

Кроме того, факторы риска инсульта и тромбоэмболий при ФП неклапанной этиологии разделены на:

- «большие»: предшествующие тромбоэмболии, возраст не моложе 75 лет;
- «клинически значимые, не относящиеся к большим»: застойная сердечная недостаточность или бессимптомная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$), гипертония, сахарный диабет, женский пол, возраст от 65 до 74 лет, предшествующий инфаркт миокарда, атеросклероз аорты и периферических артерий [7].

Однако, как и в прошлых рекомендациях, решение о назначении и выборе антитромботической терапии при отсутствии факторов риска или при среднем риске делегируется лечащему врачу.

Мы поставили цель проанализировать возможность четкого соблюдения рекомендаций Европейского кардиологического общества 2010 г. при проведении превентивной антитромботической терапии у пациентов с ФП в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ФП для оценки соответствия проводимой антитромботической терапии рекомендациям Европейского кардиологического общества 2010 г. В нашем ЛПУ в 2007 г. на 1000 прикрепленного контингента было зарегистрировано 23,4 случая ФП, а в 2010 г. этот показатель составил уже 32,3 случая на 1000 контингента. В настоя-

шее время с диагнозом ФП в поликлинике наблюдается 925 пациентов.

Мы проанализировали 431 историю болезни пациентов с постоянной формой ФП, отобранных методом случайной выборки. Для оценки превентивной анти-тромботической терапии мы использовали шкалу риска тромбоэмболий CHA2DS2-VASc. Риск кровотечений оценивали по шкале HAS-BLEED.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство больных с ФП (63,3%) относились к возрастной группе старше 75 лет. К группе от 65 до 75 лет относились 34,3% и только 2,3% были моложе 65 лет. Удельный вес мужчин и женщин в группе в целом составил 51,2 и 48,8% соответственно, что свидетельствует о незначительном преобладании мужчин в старших возрастных группах лиц с ФП (рис. 1).

У данной группы пациентов наиболее распространенными факторами риска тромбоэмболий (табл. 1) явились артериальная гипертензия и возраст старше 75 лет (72,5 и 63,5% соответственно). При стратификации

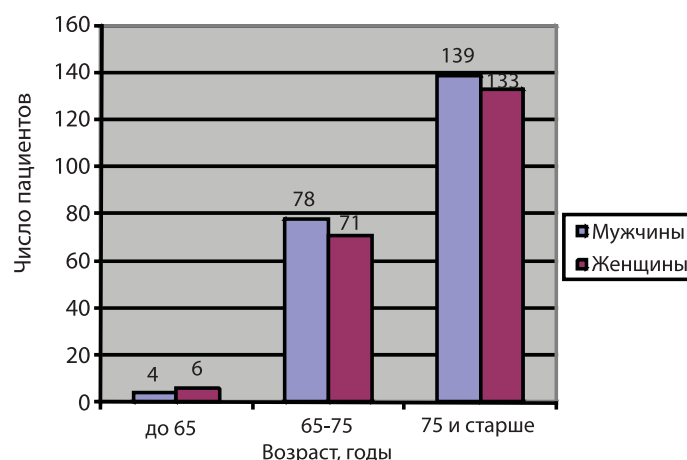


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам.

степени риска тромбоэмболий по шкале CHA2DS2-VASc число пациентов с высоким риском в нашей вы-

Таблица 1

Распространенность факторов риска тромбоэмболий у пациентов по шкале CHA2DS2-VASc

Фактор риска	Количество пациентов	
	абс.	%
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция левого желудочка	48/176	11,2/40,9
Гипертензия	312	72,5
Возраст старше 75 лет	272	63,5
Сахарный диабет	55	12,8
Инсульт или тромбоэмболия в анамнезе	78	18,2
Сосудистые заболевания	99	23
Возраст от 65 до 74 лет	149	34,6
Пол (женский)	210	48,8

Таблица 2

Распределение пациентов по степени риска тромбоэмболий по шкале CHA2DS2-VASc

Степень риска CHA2DS2-VASc	Баллы по шкале CHA2DS2-VASc	Количество пациентов			
		абс.	%	Получали варфарин	Получали АСК
Один «большой» фактор риска или ≥2 фактора риска	≥2	316	73,5	105/33	178/56
Один фактор риска	1	107	24,8	18/16,8	73/68,2
Нет факторов риска	0	7	1,7	0	0

борке составило 316 (73,5%), большинство из них (63,5% больных) в возрасте старше 75 лет.

При стратификации пациентов по степени риска тромбоэмболических осложнений (табл. 2) выяснилось, что в целом у 98,3% пациентов с ФП есть показания к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК), а оставшимся 1,7% желательно назначить препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК).

В нашей группе процент назначения препаратов АСК составил 58 (251 пациент). В группе высокого риска (≥2 балла) более половины больных получали в качестве антиромботического средства АК, хотя в рекомендациях этим пациентам показано назначение ОАК.

В группе с 1 фактором риска (1 балл по шкале CHA2DS2-VASc) частота назначения АСК составила 68%, а варфарина — 16,8%, что в целом соответствует рекомендациям.

Пациентам без факторов риска антиромботическую терапию не проводили, что также соответствует рекомендациям.

В качестве факторов риска гастропатий учитывали возраст старше 60 лет; гастропатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП—гастропатии) в анамнезе; хеликобактериальная инфекция; неблагоприятные лекарственные взаимодействия; злоупотребление алкоголем [2, 8]. У 60% пациентов с 1 фактором риска тромбоэмболий отмечалось сочетание заболевания желудка и наличия хеликобактера в качестве риска возникновения гастропатий на фоне лечения АСК; у пациентов с 1 «большим» или 2 факторами риска тромбоэмболий в 44% случаев отмечалось сочетание 3 факторов риска гастропатий, а в целом факторы риска развития НПВП-гастропатий имелись у 80% пациентов с ФП.

В течение 2010 г. у пациентов, получающих АСК (n=251), развилось 3 случая желудочно-кишечных кровотечений (12 случаев на 1000, а по данным литературы, число желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема аспирина составляет 1,4–2,7 случая на 1000) [7]. Эти пациенты принимали 100 мг АСК, имели предшествующий анамнез заболевания желудочно-кишечного тракта и не менее 3 факторов риска развития гастропатий. При оценке риска кровотечения по шкале HAS-BLEED у этих пациентов средний риск кровотечений составил 5 баллов,

Таблица 3

Противопоказания и ограничения для применения ОАК у больных в группе высокого риска тромбоэмболических осложнений

Противопоказания к применению варфарина	Количество пациентов	
	абс.	(%)
Предрасположенность к падениям, травмам, потерям сознания	35	8,5
АД >160/100 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии	5	1,4
Предыдущие серьезные кровотечения на фоне терапии варфарином	1	0,3
Злоупотребление алкоголем	10	2,5
Хроническая печеночная недостаточность (креатинин > 2,0 мг/дл)	4	1,0
Язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта с обострением в течение предыдущего года	56	13,4
Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$)	8	1,9
Необходимость приема НПВП	42	10,1
Невозможность регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО)	123	29,4
Всего ...	284	67,1

а по данным рекомендаций Европейского кардиологического общества число тяжелых кровотечений в год при 5-балльном риске составляет более 12,5 случая на 1000, что соответствует полученным нами показателям [1].

Согласно последним рекомендациям, 423 (98%) пациентам со средним и высоким риском тромбоэмболий в отобранной группе показано назначение ОАК для их профилактики.

Противопоказания к назначению варфарина выявлены у 284 (67,1%) пациентов [4, 5]. Анализ противопоказаний к назначению ОАК в исследуемой группе представлен в табл. 3.

Среди противопоказаний на первом месте (около 30% от общего количества) стоит невозможность регулярного контроля МНО, что обусловлено старшей возрастной категорией исследуемой группы, которой трудно ежемесячно посещать поликлинику. Второе ранговое место (13,4%) среди противопоказаний занимают заболевания желудочно-кишечного тракта.

Распределение по факторам риска кровотечений в группе пациентов, которым необходима превентивная терапия ОАК, по шкале HAS-BLEED выглядит следующим образом: у пациентов с 1 фактором риска тромбоэмболий риск кровотечений составил в среднем 2 балла (66% пациентов); а у 88% пациентов с 1 «большим» или с 2 и более факторами риска тромбоэмболических осложнений (которым абсолютно показано назначение антикоагулянтов) имелось от 6 до 8 баллов риска кровотечений. Таким образом, в нашей поликлинике факторы риска тромбоэмболий в большинстве случаев сочетаются с очень высоким риском кровотечений при лечении антикоагулянтами.

В рекомендациях ECS 2010 г. терапевтическим уровнем МНО у пациентов, получающих ОАК, является диапазон от 2 до 3 [3].

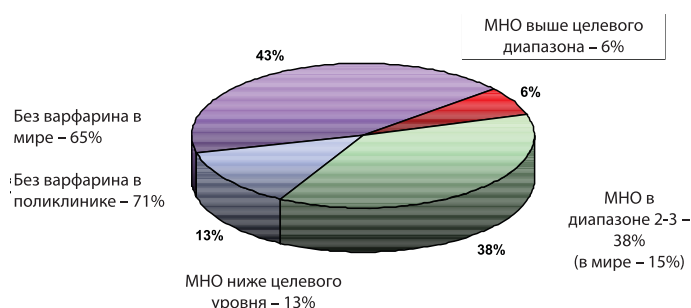


Рис. 2. Адекватность терапии варфарином у 423 пациентов с ФП в ФГБУ «Поликлиника №3».

На рис. 2 представлена адекватность терапии варфарином в исследуемой группе пациентов.

В нашей группе ($n=423$) варфарин назначали на 6% реже, чем в мире в целом. Это обусловлено большим количеством пациентов старше 65 лет с ФП, имеющих абсолютные или относительные противопоказания к ОАК. Но при этом в исследуемой группе пациентов целевое значение МНО в диапазоне 2–3 составило 38%, что более чем в 2 раза превышает мировой показатель.

В амбулаторных условиях проведение антитромботической терапии у пациентов с ФП в четком соответствии с клиническими рекомендациями затруднено из-за наличия у пациентов противопоказаний к назначению как ОАК, так и АСК и высокого риска кровотечений при проведении антитромботической терапии. Это обусловлено прежде всего преобладанием лиц старшей возрастной группы и наличием у них сочетанной патологии.

Заключение

Достижению рекомендуемого охвата превентивной терапией в реальной клинической практике может способствовать применение коагулоочек для контроля МНО у пациентов, не посещающих поликлинику по состоянию здоровья.

Фармакогенетическое тестирование (определение носительства у больных полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1) и применение его для выбора персонализированной дозы варфарина с применением алгоритма «Gage» снижает риск развития кровотечений в 4,5 раза по сравнению с таковым при «традиционном» методе дозирования [6]. Учитывая наличие у 94% пациентов высокого риска развития геморрагических осложнений, широкое внедрение фармакотестирования позволит увеличить число пациентов, которым будет проводиться антитромботическая терапия в соответствии с последними европейскими рекомендациями.

Внедрение в широкую практику нового поколения антикоагулянтов (прямых ингибиторов фактора Ха) может быть альтернативой варфарину у пациентов с противопоказаниями к применению не прямых антикоагулянтов.

Литература

1. Сидоренко Б.А. Антитромботическая терапия при мерцательной аритмии. Учебно-методическое пособие под редакцией профессора. Москва, 2010.

И др. авторы.

Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике

Е.Г. Бурдина¹, Е.А. Сергеева², С.В. Юринова², А.Н. Вахлаков²,
Грибунов Ю.П.³, Полубояринова Л.Т.², О.Н. Минушкин³

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В работе представлены результаты дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, в поликлинической практике. Выявлено значительное преобладание необструктивного холестаза - 76,3%, в структуре которого ведущее место занимают гепатиты различной этиологии (87,8%). Анализ причин обструктивного холестаза показал, что в большинстве случаев - это желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром (83%). Причину холестаза установить не удалось в 6% случаев в связи с трудностью диагностики в амбулаторных условиях, что потребовало стационарного обследования. Установление причин холестаза в поликлинических условиях необходимо для составления программы обследования, лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: обструктивный холестаз, необструктивный холестаз.

The present work discusses findings of differential diagnostics in patients with cholestasis syndrome who come to consult a doctor to a polyclinic unit. Nonobstructive cholestasis is met in the majority of patients (76.3%); a leading place in this group belongs to hepatitis of various etiology (87.8%). While analyzing the course of obstructive cholestasis it has been found out that cholelithiasis and postcholecystectomy syndrome are seen in the majority of cases (83%). In 6% of patients the course of cholestasis was not found. It took place because of not sufficient diagnostic tools in the polyclinic unit and in such cases patients were hospitalized. To find out the course of cholestasis in the polyclinic unit is an important step for further examination plans, treatment and complication prophylactics.

Key words: obstructive cholestasis, nonobstructive cholestasis.

По современным представлениям, под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи [15]. В зависимости от степени холестаза может происходить «обратное поступление» в печень (а в большинстве случаев — и в кровь) веществ, которые должны поступать с желчью в кишечник.

Функционально обструктивный холестаз означает снижение секреции, канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот). Морфологически холестаз характеризуется накоплением желчи в гепатоцитах (внутрипеченочный холестаз) или желчных путях (внепеченочный холестаз).

По механизму развития холестаз подразделяют на внутрипеченочный и внепеченочный, по срокам развития — на острый и хронический, клинически — на желтушный и безжелтушный [15]. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или внутрипеченочных протоков. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза являются камни общего желчного протока.

Внутрипеченочный холестаз развивается при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков и является следствием нарушения метаболизма желчных кислот при таких заболеваниях, как гепатит, первичный билиарный цирроз и др. По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, при хронических заболеваниях печени другой этиологии наибольшая частота развития внутрипеченочного холестаза выявляется при лекарственном гепатите — 78,1%, наименьшая — при неалкогольном стеатогепатите — 17,9% [4]. При проведении дифференциальной диагностики следует помнить, что холестаз может встречаться при многих заболеваниях (табл. 1).

Любой патологический процесс в печени (с поражение гепатоцитов и/или желчных канальцев) может сопровождаться холестазом (гепатоцеллюлярным или

Таблица 1

Дифференциальная диагностика холестаза
(по W. Gerok, H.E. Blum, 2009; с изменениями)

Обструктивный холестаз	Необструктивный холестаз
Внепеченочная обструкция - Холелитиаз - Холангиокарцинома - Сдавление желчных путей (лимфатические узлы, опухоли поджелудочной железы) - Холангит, перихолангит	Первичные холестатические поражения - Вирусные гепатиты - Лекарственные гепатиты
Более редкие - Панкреатит, кисты поджелудочной железы - Паразитарные инфекции - Кисты общего желчного протока - Дивертикулы двенадцатиперстной кишки - Атрезия желчных протоков	Более редкие - Идиопатический холестаз беременных - Наследственно обусловленные формы холестаза (синдром Байлера, синдром Аладжиля, синдром ТНСА, синдром Дабина-Джонсона, синдром Ротора)
Внутрипеченочная обструкция - Внутрипеченочные опухоли или метастазы - Гепатолитиаз	Вторичные холестатические поражения - Первичный билиарный цирроз - Другие формы цирроза
Более редкие - Первичный склерозирующий холангит - Воспаление и фиброз в области портальных полей	Более редкие - Правожелудочковая сердечная недостаточность - Протопорфиринурия - Полное парентеральное питание - Сепсис - Болезни накопления - Инфильтративные поражения печени (саркоидоз, злокачественные опухоли)

канальцевым) и иметь различную степень выраженности [24].

Основными клиническими проявлениями холестаза являются зуд кожи, желтуха и нарушение пищеварения. Зуд кожи, желтуха наблюдаются при значительном нарушении функции гепатоцитов ($\geq 80\%$) и не всегда являются ранними признаками. Маркерами хронического холестаза являются ксантомы (локализуются вокруг глаз, в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине). Туберозные ксантомы обнаруживаются на разгибательных поверхностях крупных суставов, ягодицах, местах, подвергающихся трению, в рубцах. Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением всасывания жиров, развитием стеатореи, похуданием, дефицитом жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е) и соответствующими клиническими симптомами [24].

Дефицит витамина D является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (при хроническом холестазе) и проявляется остеопорозом, остеомалацией, кифозами, переломами. Проявлением дефицита витамина К (необходимого для синтеза в печени факторов свертывания) служит геморрагический синдром. При недостатке витамина А возможно нарушение темновой адаптации. Дефицит желчи приводит к нарушению пищеварения и абсорбции жиров. У больного появляется метеоризм, снижение аппетита, непереносимость жирной пищи, тошнота, рвота. Стеаторея характеризуется значительным увеличением объема каловых масс (200 г) и увеличением экскреции жира (≥ 7 г/сут). Это состояние коррелирует с тяжестью холестаза. Стеаторея и диарея приводят к развитию мальабсорбции и последующему снижению массы тела [9].

Лабораторными маркерами холестаза являются: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, лейцинаминопептидазы и 5-нуклеотидазы. При хроническом холестазе может повышаться уровень липидов, в основном за счет фракции низкой плотности. Билирубин сыворотки (конъюгированный) повышается в течение первых 3 нед холестаза, затем колеблется, сохраняя тенденцию к увеличению. При разрешении холестаза уровень билирубина постепенно снижается.

Инструментальная диагностика:

- **ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости** — выявляет ряд признаков, объединенных в понятие эхографического синдрома «билиарной гипертензии». К ним относятся: расширение общего желчного протока (более 8 мм), расширение внутрипеченочных желчных протоков в виде звездчатых структур, «желчных озер» [16];
- **рентгенологические методы исследования** — позволяют установить такие характерные признаки, как разворот подковы двенадцатиперстной кишки, деформация контуров кишки и пилорического отдела желудка, симптом Фростберга (дефект в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки в форме буквы Е), сужение просвета кишки и замедленную эвакуацию желудочного содержимого при раке поджелудочной железы, а также возможны выявление парафатеральных дивертикулов, оценка их размеров. Компьютерная томография (КТ) проводится в случае недостаточной информативно-

сти УЗИ. КТ визуализирует расширение желчных протоков и протока поджелудочной железы, метастазы в печень и внепеченочное распространение первичной опухоли. В настоящее время применяются более современные методики, позволяющие получать более четкое изображение опухоли (спиральная КТ, динамическая КТ с высоким разрешением), обладающие 74–96% чувствительностью и 90–94% специфичностью в диагностике холестаза [19]. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ);

- **эндоскопическое исследование** — верифицирует патологию фатерова соска и парафатеральной зоны;
- **эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** — достаточно информативный метод диагностики изменений желчных протоков и протока поджелудочной железы (стриктуры холедоха, стеноз большого дуоденального соска, холедохолитиаз и др.). Важно отметить, что ЭРХПГ из диагностической процедуры может быть трансформирована в лечебную (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, супрапапиллярная холедоходуоденостомия, экстракция и дробление камней, назобилиарное дренирование при желчной гипертензии и др.)
- **пункционная биопсия печени** проводится с целью морфологического, гистохимического и других методов изучения биоптатов.

Важнейшая задача при холестазе — разграничить внутри- и внепеченочные формы этого состояния, и в этом отношении выявление билиарной гипертензии является решающим. Все остальные исследования дают возможность уточнить конкретную причину холестаза.

Таблица 2
Анамнестические, клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной форм холестаза (по W. Gerok, H.E. Blum, 2009; с изменениями)

Необструктивный холестаз	Обструктивный холестаз
Анамнез: • Прием алкоголя и лекарственных препаратов • Хроническое заболевание печени • Желтуха после поездок • Профессиональный контакт с инфекционными агентами, экзотоксинами • Случаи желтухи в семье или среди окружающих • Возраст моложе 40 лет	Анамнез: • Боли по типу желчной колики • Потеря массы тела • Наличие желчных камней в анамнезе или их оперативное лечение • Опухоли желчных протоков в анамнезе или их оперативное лечение • Возраст старше 40 лет
Данные обследования: • Кожные «печеночные знаки» (телеангиоэктазии) • Признаки портальной гипертензии (спленомегалия, асцит)	Данные обследования: • Увеличение печени и ее бугристая поверхность • Пальпируемый желчный пузырь • Пальпируемая опухоль в верхней половине живота • Лимфома
Лабораторные данные: • Значительное повышение уровня АСТ, АЛТ (≥ 300 ЕД/л)	Лабораторные данные: • Значительное увеличение уровня билирубина и активности ЩФ при незначительно повышенных уровнях АЛТ и АСТ (≥ 200 ЕД/л)

Поздно выявленный и не леченный внепеченочный холестаз нередко приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени, а если холестаз обусловлен неопластическим процессом — к генерализации последнего [20]. Если известен причинный фактор, возможно этиологическое лечение: удаление камня, резекция опухоли, своевременная отмена лекарства, абстиненция, дегельминтизация. При наличии обструкции билиарного тракта и невозможности радикального лечения необходимо восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы).

Разнообразие поражений печени, которые сопровождаются синдромом холестаза, его осложнения ставят перед врачом сложную задачу правильной диагностики заболеваний и определения дальнейшей тактики лечения. Знание и использование в повседневной поликлинической практике рациональной методики диагностики холестаза позволит избежать диагностических ошибок, эффективнее проводить лечение и профилактику осложнений. Это послужило авторам основанием для анализа собственных исследований.

Цель исследования — изучить причины и особенности диагностики холестаза в поликлинической практике.

Материалы и методы

В исследование включено 300 больных (142 мужчины, 158 женщин, в соотношении 1:1,02, средний возраст $58,9 \pm 9,3$ года). Критериями включения в исследование были наличие маркеров холестаза по результатам биохимического анализа крови (увеличение значений ГГТП и ЩФ в 1,5 раза и более по сравнению с нормой). Клиническое обследование включало: анализ жалоб и анамнеза, физикальные данные, общий и биохимический анализы крови (липидный профиль, протромбин, глюкоза, белок, электрофорез белков, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и др.), общий анализ мочи, кала, определение маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, ТТВ, G, EB, CMV методами иммуноферментного анализа и/или ПЦР; спектра аутоиммунных антител — антинуклеарных (ANA), к гладкой мускулатуре (SMA), антимитохондриальных (AMA), печеночно-почечных (LKM) микросомальных, онкомаркеров.

Из инструментальных методов использовались ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фиброколоноскопия, эхокардиография (при наличии отягощенного кардиологического анамнеза), по показаниям — КТ или МРТ брюшной полости, МР-холангиография, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, пункционная биопсия печени и ЭРХПГ (в стационаре).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования, как видно из представленных данных (рис. 1), у подавляющего большинства больных был диагностирован неопластический холестаз — 76,3% ($n=229$), удельный вес обструктивного холестаза составил 17,7% ($n=53$). У 6% ($n=18$) больных на поликлиническом этапе причины холестаза установить не удалось, что обусловлено трудностью диагностики в амбулаторных условиях, отказом больных от госпитализации с целью проведения пункционной биопсии печени для уточнения диагноза.

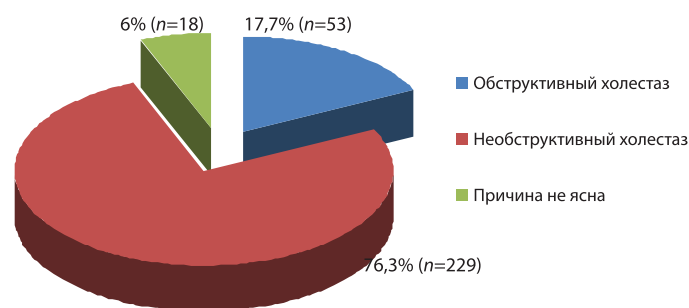


Рис. 1. Результаты анализа форм холестаза.

Независимо от причины, вызвавшей холестаз, клинические и биохимические проявления внутри- и внепеченочного холестаза во многом были идентичны. Однако имелись некоторые отличия. Так, клиническим признаком внутрипеченочного холестаза, помимо желтухи у 4,4% ($n=10$) больных, был кожный зуд, который возник у 10% ($n=23$) больных до появления желтухи и имел постоянный характер. При внепеченочном холестазе кожный зуд часто носил преходящий характер — у 13,2% ($n=7$), нередко вообще отсутствовал — у 81,1% ($n=43$), а если появлялся, то уже на фоне имеющейся желтухи — у 5,7% ($n=3$), а не предвещал ее, как это имело место при внутрипеченочном холестазе. Биохимические исследования, направленные на выявление холестаза и повреждения паренхимы печени, проводились неоднократно, поскольку в начальных стадиях, в частности при механической желтухе, эти тесты были в пределах нормы в 9,4% ($n=5$), что не противоречит данным литературы [20].

Анализ причин возникновения обструктивного холестаза показал, что у подавляющего большинства преобладали желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). Структура этиологических причин обструктивного холестаза представлена в табл. 3.

ЖКБ — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Распространенность среди взрослого населения в Европе составляет 15–18%. По эпидемиологическим данным, в России ЖКБ выявляется у 13–20 % населения, что соответствует распространенности заболевания в развитых странах мира [17, 18]. Одним

Таблица 3

Этиологические причины обструктивного холестаза ($n=53$)

Этиологический фактор	Количество больных	
	Абс.	%
ЖКБ и ПХЭС	43	81,3
Опухоли поджелудочной железы	2	3,7
Эхинококковая киста печени	1	1,9
Кисты печени	1	1,9
Опухоли фатерова соска	2	3,7
Парафатеральный дивертикул	2	3,7
Первичный склерозирующий холангит	1	1,9
Абсцесс печени	1	1,9

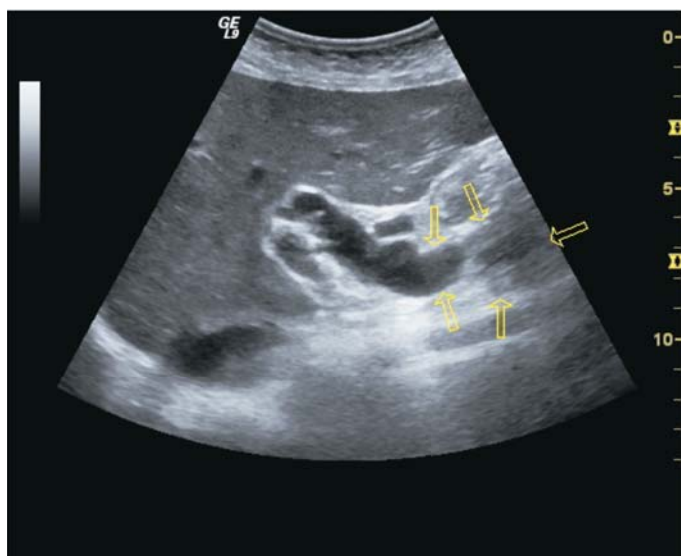


Рис. 2. Рак головки поджелудочной железы. Больной П., 73 лет. УЗИ органов брюшной полости: расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков.



Рис. 4. КТ органов брюшной полости. Больной М., 78 лет. Кисты печени.



Рис. 3. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта. Больной С., 63 лет. На медиальной стенке нисходящей петли двенадцатиперстной кишки определяется дивертикул размером до 20 мм (показано стрелкой).

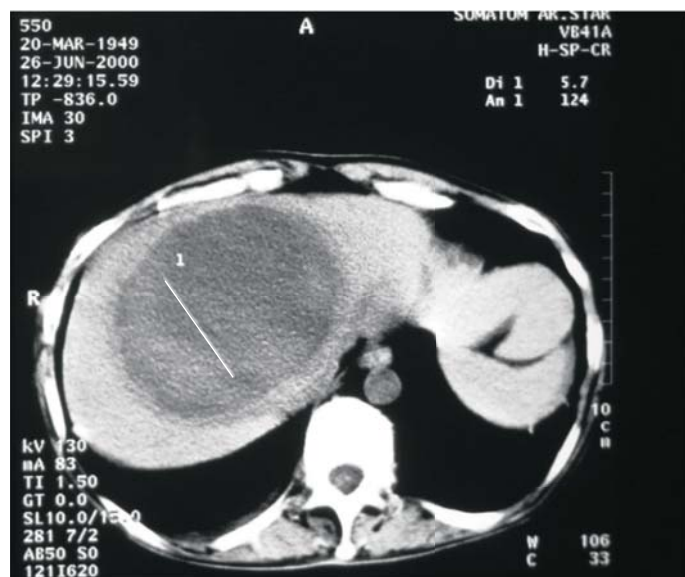


Рис. 5. КТ органов брюшной полости. Больной Н., 51 год. Абсцесс печени.

из традиционных методов лечения ЖКБ, особенно при обострении хронического калькулезного холецистита, является холецистэктомия. В абдоминальной хирургической практике России по распространенности эта операция занимает 2-е место после аппендэктомии [12]. Так как холецистэктомия не устраняет важных патогенетических механизмов ЖКБ (дисхолию, избыточный синтез холестерина, дефицит желчных кислот, дисфункцию сфинктерного аппарата желчных путей), то и всевозможные клинические проявления билиарной гипертензии на фоне внутрипеченочного и в ряде случаев внепеченочного холестаза беспокоят таких больных, значительно снижая их качество жизни [17, 21]. ПХЭС — это совокупность функциональных и/или органических изменений, связанных с патологией протоковой системы и сфинктеров, усугубленных холецистэктомией или развившихся самостоятельно в результате технических погрешностей ее выпол-

нения [6]. В нашем исследовании ПХЭС был установлен у 11 (20,6%) из 53 больных с обструктивным холестазом.

Желтушный вариант ПХЭС, характеризующийся периодически возникающей субиктеричностью кожных покровов и склер, болью в правом подреберье, был зарегистрирован у 4 больных (7,5%); клинически асимптомный вариант с отсутствием жалоб и наличием изменений в биохимических показателях крови (повышение уровня билирубина, ГГТП, ЩФ, панкреатической амилазы, липазы) и дилатацией общего желчного протока более 1 мм — у 7 (13,2%) больных.

Учитывая преобладающую долю ЖКБ в развитии обструктивного холестаза, необходима своевременная диагностика и коррекция холестаза, которая позволяет предотвратить его осложнения.

Другая патология, вызывающая внепеченочный холестаз, по данным проведенного нами исследования: опухоли поджелудочной железы — 3,7%, опухоли фатерова соска — 3,7%, парафатеральный дивертикул — 3,7%,

Таблица 4

Причины необструктивного холестаза (n=229)

Этиологический фактор	Количество больных	
	Абс.	%
Гепатиты	201	87,8
Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	13	5,7
Цирроз печени	2	0,9
Синдром перекреста (ПБЦ/АИГ)	1	0,4
Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)	3	1,3
Хроническая сердечная недостаточность	9	3,9

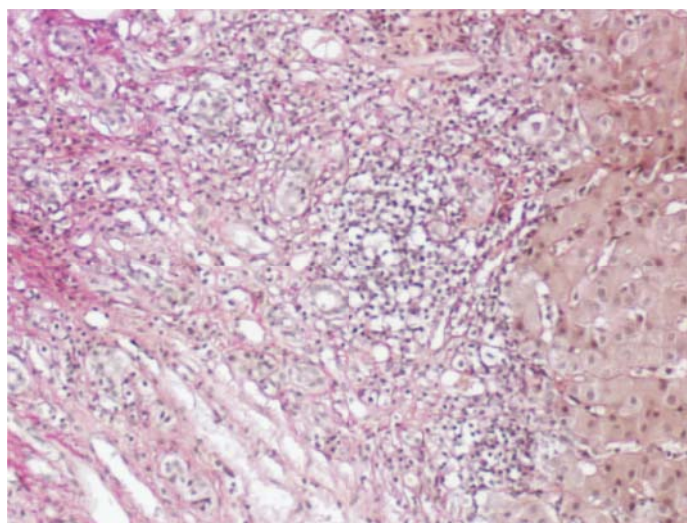


Рис. 6. Гистологическая картина ПСХ. Больной В., 53 лет. Деструктивная фаза. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

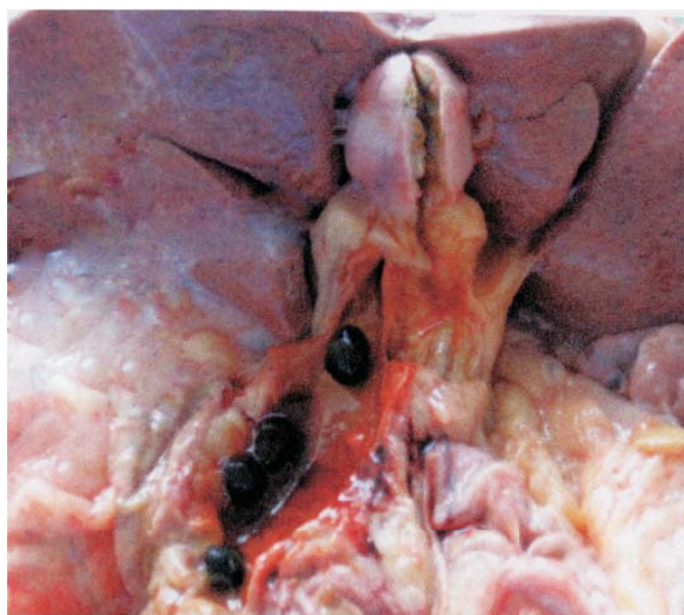


Рис. 7. Обструктивный холестаз. Больная С., 73 лет. ЖКБ, отключенный желчный пузырь, камни общего желчного протока.

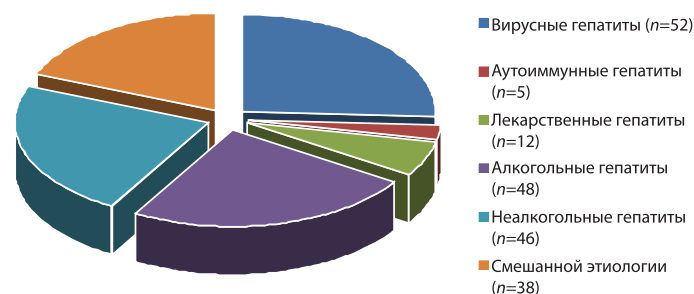


Рис. 8. Структура гепатитов с синдромом холестаза.

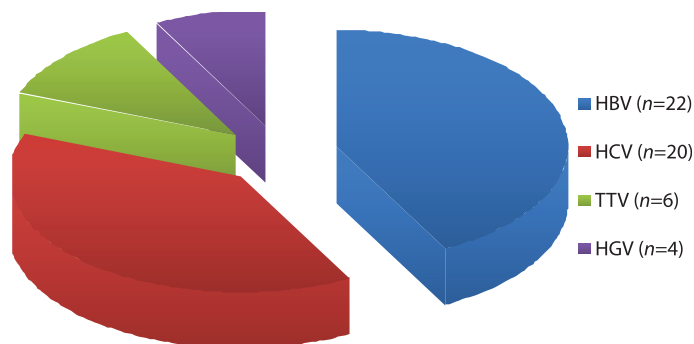


Рис. 9. Структура вирусных гепатитов с синдромом холестаза.

эхинококковая киста печени — 1,9%, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — 1,9%, кисты печени — 1,9%, абсцесс печени — 1,9%.

В качестве иллюстраций приводим собственные наблюдения (рис. 2–7).

Анализ причин возникновения необструктивного холестаза показал, что ведущее место занимают гепатиты различного генеза — 87,8% случаев, остальные причины распределялись следующим образом: первичный билиарный цирроз — 5,7%, хроническая сердечная недостаточность — 3,9%, внутрипеченочный холестаз беременных — 1,3%, цирроз печени различной этиологии — 0,9%, синдром перекреста, вариант первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит (ПБЦ/АИГ) — 0,4% (табл. 4).

Структура гепатитов с синдромом холестаза представлена на рис. 8.

Как видно, большую часть составляют вирусные гепатиты 25,9% (n=52). Это связано с многолетним хроническим течением данных инфекций (рис. 9).

Центр тяжести современных вирусных гепатитов (частота, тяжесть, характер течения, исходы) сместился в сторону хронического гепатита С. Прогнозируется рост числа больных циррозом печени на 60%, гепатоцеллюлярной карциномой — на 8%, печеночной недостаточностью — на 28% и повышение уровня смертности от заболеваний печени в 2 раза [16]. При этом вирусные гепатиты, особенно хронические, тесно связаны с соматической патологией и могут оказаться в поле зрения врача любой специальности. Наличие синдрома холестаза, как правило, отягощает течение хронического гепатита: утяжеляет общее состояние больного, снижается эффективность обычно применяемых лекарственных препаратов. По результатам проведенного нами исследования хронический вирусный гепатит В сопровождался внутрипеченочным холестазом в 42,3% случаев, несколько меньше хронический вирусный гепатит С — в 38,4% случаев, TTV гепатит — в 11,5% и гепатит G — в 7,8%.

Лекарственные гепатиты с синдромом холестаза нами были выявлены в 5,9% (n=12) случаев, в том числе

с цитоллизом в 16,6% ($n=2$). Они были обусловлены использованием валтрекса у 1 больной с рецидивирующим генитальным герпесом; липримара у больных с гиперхолестеринемией; рифампицина в сочетании с изониазидом у больной туберкулезом легких; варфарина у пациента с тромбоэмболией поверхностных вен обеих голеней и пациента с пароксизмальной формой мерцательной аритмии; приемом эстрогенов у 2 больных по поводу аденомиоза и эндометриоза; тамоксифена у 1 пациентки после мастэктомии по поводу рака молочной железы, а также приемом антидепрессантов ($n=3$). Лекарственные гепатиты имеют большое значение в связи с возрастающей полипрагмазией. Врач практически любой специальности может столкнуться с лекарственным холестазом. Описаны гепатотоксические реакции практически на 2000 лекарственных препаратов и в 80% случаев лекарственные поражения печени проявляются либо изолированным холестазом, либо в сочетании с цитоллизом, что совпадает с результатами нашего исследования. Наиболее часто внутрипеченочный холестаз вызывают такие препараты, как эстрогены и анаболические стероиды, антибиотики, противотуберкулезные и противоопухолевые препараты, цитостатики.

Диагноз лекарственного поражения печени нами устанавливался при наличии в анамнезе указаний на прием любого препарата, при исключении других причин, и в первую очередь вирусных гепатитов, АИГ.

Лечение сводилось к отмене всех лекарственных препаратов, кроме тех, которые нужны по жизненным показаниям. Во многих случаях отменить лекарственный препарат, вызвавший лекарственное поражение печени, было невозможно. Рациональный подход в таких ситуациях — одновременное назначение препаратов гепатопротективного действия [2].

Причиной внутрипеченочного холестаза по данным исследования также стали: аутоиммунный гепатит — 2,5% ($n=5$), алкогольный гепатит — 23,9% ($n=48$), неалкогольный стеатогепатит — 22,9% ($n=46$) и гепатиты смешанной этиологии — 18,9% ($n=38$).

Аутоиммунный гепатит, сопровождающийся холестазом, выявлен в 2,5 % случаев. Все больные — женщины в возрасте от 45 до 55 лет. Диагноз АИГ установлен на основании высокого титра ($>1:80$) ANA и/или SMA, анти-LKM при исключении других причин хронического гепатита. У всех больных регистрировалось 3–10-кратное повышение трансаминаз.

Алкогольный гепатит — дегенеративные и воспалительные поражения печени, обусловленные приемом алкоголя и способные в большом числе случаев прогрессировать в цирроз печени [1]. По данным нашего исследования, алкогольный гепатит в 23,9% стал причиной холестаза, протекал с выраженным кожным зудом у 8,3% ($n=4$), желтухой, с обесцвечиванием кала и потемнением мочи у 18,7% ($n=9$), что потребовало дифференциальной диагностики с механической желтухой. Согласно данным литературы, холестатическая форма алкогольного гепатита встречается в 5–13% случаев [13]. Диагноз алкогольного гепатита основывался на данных анамнеза, выявлении характерных признаков злоупотребления алкоголем, лабораторных исследованиях и исключении других возможных причин поражения печени (инфицирование вирусами гепатита, лекарственное и токсическое поражение печени). При осмотре выявлялись

следующие признаки злоупотребления алкоголем (алкогольный «орнамент»): значительное увеличение размеров печени — 37,5% ($n=18$), гинекомастия — 6,2% ($n=3$), контрактура Дюпюитрена — 10,4% ($n=5$), «кожные телеангиоэктазии» — 14,5% ($n=7$), ринофима — 4,1% ($n=2$), инъекция сосудов склер — 47,9% ($n=23$), пальмарная эритема — 22,9% ($n=11$). Помощь в диагностике оказали и лабораторные маркеры злоупотребления алкоголем: повышение активности ГГТП в крови — 95,8% ($n=46$), повышение содержания в крови IgA — 16,6% ($n=8$), увеличение среднего объема эритроцита — 60,4% ($n=29$), активность АСТ, превышающая активность АЛТ (АСТ/АЛТ >2) — 68,7% ($n=33$), повышение содержания в крови углеводдефицитного трансферрина — 2% ($n=1$). Развитие выраженного холестаза при алкогольной болезни печени было показанием для назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Именно в начальной стадии (на стадии стеатоза), когда отсутствовали яркие клинические и лабораторные признаки заболевания, лечебные мероприятия были наиболее эффективными.

В последние годы особый интерес гепатологов во всем мире привлекает **неалкогольная жировая болезнь печени**. Неалкогольную «жировую печень» в качестве самостоятельной нозологической единицы впервые описал J. Ludwig в 1980 г., обнаружив в печени не злоупотреблявших алкоголем пациентов изменения, сходные с таковыми при алкогольном гепатите [19]. Данный диагноз правомочен в том случае, если более 5–10% массы печени составляет жир, причем преимущественно в виде триглицеридов [7, 8]. При сочетании с воспалительным процессом говорят о неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). В проведенном нами исследовании внутрипеченочный холестаз при НАСГ выявлен в 22,9% случаев, что совпадает с данными других авторов, согласно которым внутрипеченочный холестаз при НАСГ диагностируется в 17,9% [4].

Выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный подразумевает нарушение липидного и углеводного обмена в качестве основного этиологического фактора, в то время как развитие вторичного НАСГ связывают с приемом лекарственных препаратов, синдромом мальабсорбции, болезнями накопления [11].

Клиническая симптоматика в группе больных с НАСГ была скудна и неспецифична, часто заболевание протекало бессимптомно — у 82,6% ($n=38$). Биохимическая картина характеризовалась умеренно выраженным цитолитическим синдромом — повышением активности АЛТ и АСТ — 54,3% ($n=25$), повышение активности маркеров холестаза — ЩФ и ГГТП обычно не превышало 2–3 нормы.

Второй по значимости этиологической причиной необструктивного холестаза был ПБЦ — 5,7% ($n=13$). В 84,6% ($n=11$) случаев ПБЦ в исследовании был диагностирован у женщин преимущественно в возрасте 50–60 лет. Заболевание протекало в течение ряда лет (в среднем до 4 лет) с жалобами на слабость и снижение работоспособности. Первым, характерным для ПБЦ симптомом у 46,1% ($n=6$) был упорный кожный зуд разной интенсивности. Диагностика базировалась на основании выявления АМА типа М2 в сочетании со специфической морфологической картиной (пункционная биопсия печени проведена у 3 больных в условиях стационара). При проведении дифференциальной диагностики нами учитывалось, что АМА встречаются и при других заболеваниях

(например, коллагенозах, кардиомиопатиях) [14]. В таких случаях необходимо было дифференцировать антигена и их целевые антигены.

Особого внимания заслуживает внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Впервые о внутрипеченочном холестазе беременных упоминается в публикациях 1881 г., но лишь в 1952 г. скандинавские клиницисты выделили и подробно описали его. Количество случаев ВХБ на 10 000 беременностей определяется географическими и этническими различиями [25]. В нашем исследовании ВХБ составил 1,3%, что совпадает с данными литературы. Частота холестаза беременных в европейских странах составляет 0,1–1,5%. При этом выявлены существенные региональные различия в эпидемиологических показателях. Так, в скандинавских странах и странах Балтии ежегодная частота ВХБ достигает 9–16% [3]. Ключевую роль играют генетическая предрасположенность и гормональные факторы [22, 24]. ВХБ является причиной 20% всех гепатопатий во время беременности, развивается в III триместре беременности (70%), но может проявиться и во II (а иногда и в I) триместре (30%) [23]. Значение холестаза беременных для матери заключается в первую очередь, в снижении качества жизни из-за интенсивного и упорного зуда, у 20% беременных дополнительно обнаруживается ЖКБ. В 19–60% случаев происходят преждевременные роды, в 22–30% — отмечаются различные заболевания плода, в 1–2% — внутриутробная смерть плода.

Дифференциальный диагноз ВХБ проводили с заболеваниями кожи, аллергическими реакциями, абдоминальными стриями (в случае, когда зуд — единственное проявление), HELLP-синдромом, гестозом второй половины беременности, жировой дистрофией печени, острыми и хроническими гепатитами различной этиологии, наследственными заболеваниями печени (гемохроматозом, дефицитом α_1 -антитрипсина, болезнью Вильсона) [5].

Другими выявленными этиологическими причинами необструктивного холестаза были: хроническая сердечная недостаточность — 3,9% ($n=9$), цирроз печени — 0,9% ($n=2$), синдром перекреста (вариант ПБЦ/АИГ) — 0,4% ($n=1$).

Таким образом, установление причины синдрома холестаза в амбулаторных условиях — нелегкая задача. Данные поликлиники как многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, обслуживающего относительно постоянный контингент, более точно отражают характер распределения причин холестаза в популяции по сравнению с материалами, полученными в специализированных центрах. Поэтому своевременная его диагностика в амбулаторных условиях имеет большое практическое значение для адекватной оценки состояния больного, прогнозирования риска осложнений и дифференцированного подхода к лечению.

На основании проведенного нами исследования диагностика лабораторно-клинического симптомокомплекса холестаза требует включения следующий программы дообследования:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, по показаниям КТ, МРТ; МР-холангиография и др.;

эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта;

определение маркеров вирусных гепатитов, спектра аутоиммунных антител, онкомаркеров;

пункционная биопсия печени и ЭРХПГ (в стационаре).

Выводы

1. Основным методом диагностики синдрома холестаза является биохимическое исследование крови при обязательном включении тестов холестаза (ЩФ, ГГТП, билирубина).

2. В структуре синдрома холестаза необструктивный вариант составил 76,3%, обструктивный — 23,7%.

3. Лабораторно-инструментальный комплекс обеспечивает этиологическую и патогенетическую диагностику в 94% случаев; 6% больных подлежит стационарному обследованию для проведения пункционной биопсии с целью морфологического изучения биоптата.

4. Установление этиологической причины холестаза позволяет адекватно составить программу лечения и наблюдения больных.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз. // Фарматека. — 2008. — №2. — С.28–29.
2. Буверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Российские медицинские вести. — 2010. — №4 Том XV. — С.3–4.
3. Вольфган Герок, Хуберт Е. Блум. Заболевания печени и желчевыводительной системы // Прак. рук.: пер. с нем., под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. — М. МЕДпресс-информ. — 2009. — С.33–37.
4. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. // Дисс. ...д-ра мед. наук. — Москва — 2008. — С. 275.
5. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных // *Medicus Aticus*. — 2008. — №5. — С.2–3.
6. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. // Гастроэнтерология, приложение *consilium medicum* — 2009. — №2. — С. 17.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. // М.: Анахарсис, 2006.
8. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., Применение Гепабене у больных хроническим холециститом. // Материалы 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2001». Гастробюллетень. — 2001. — С.2–3; 39.
9. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. // М.: Медицина. — 2005.
10. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. // Русский медицинский журнал. — 1998. — №7. — С.460–472.
11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов. // *Consilium Medicum*. — 2007. — Том 09. — N 7. — С.24.

И др. авторы.

Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*

Т.С. Шиндина¹, И.В. Зверков¹, Е.Г. Бурдина²,
Д.В. Володин¹, А.П. Осокина¹, Ю.Е. Тугова³, О.Н. Минушкин¹

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ, ³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Исследовано 158 больных язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки, из них 54 больных ЯБ, не ассоциированной с НР (1-я группа), 54 больных ЯБ, ассоциированной с НР (2-я группа), и 50 больных ЯБ после успешной эрадикации (3-я группа). Проведен анализ клинических проявлений в трех группах, изучены морфофункциональные показатели у больных 1-й и 2-й групп. Разработаны подходы к лечению ЯБ, не ассоциированной с НР. Установлены достоверные различия в диспепсическом симптомокомплексе между больными с персистенцией НР-инфекции и без таковой. У больных после проведения успешной эрадикации клинические проявления изменяются и становятся мало- и бессимптомными, в связи с этим им необходимо продолжать динамическое наблюдение, в том числе и эндоскопическое. Лечение ЯБ, не ассоциированной с НР, должно проводиться с учетом показателей «факторов агрессии» и «факторов защиты».

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная и не ассоциированная с *Helicobacter pylori*, морфофункциональные показатели, G- и D-клетки.

158 patients with duodenal ulcer disease (UD) were taken into the study. They were divided into three groups: 54 patients with UD nonassociated with *Helicobacter pylori* (Group I); 54 patients with UD associated with *Helicobacter pylori* (Group II); and 50 patients with UD after successful eradication (Group III). Clinical manifestations were analyzed in all three groups; morphofunctional parameters were analyzed in Groups I and II. Curative techniques for treating UD nonassociated with *Helicobacter p.* have been developed during the study. A reliable difference in dyspeptic symptomocomplex has been found for patients with persisting Hp- infection and without it. Clinical manifestations after successful eradication are changed and become little-symptomatic and asymptomatic at all. That is why such patients must be under dynamic control including endoscopic one. Treatment of UD nonassociated with Hp must be done considering "aggression factors" and "defense factors".

Key words: duodenal ulcer disease, associated and nonassociated with *Helicobacter pylori*, morpho-functional indexes, G- and D-cells.

Изучение язвенной болезни (ЯБ) можно разделить на два периода. Первый — до открытия *Helicobacter pylori* (НР), когда было известно, что ЯБ развивается при усилении агрессивных свойств желудочного сока и снижении защитных свойств слизистой оболочки желудка (СО). Второй — после открытия НР, когда было показано, что на долю ЯБ, ассоциированной с НР, приходится 70–80% дуоденальных язв и 50–60% желудочных язв [1, 3, 8], а персистенция НР активизирует и потенцирует факторы агрессии, ослабляет факторы защиты и облегчают язвообразование [5]. Известно, что НР выявляется не у всех больных ЯБ, эта группа составляет от 13 до 30% [1–3, 7–9]. Этот показатель динамичен и увеличивается в связи с проведением эрадикационной терапии. Клинико-морфологические характеристики ЯБ ассоциированной с НР, широко изучаются в настоящее время, в то время как данные по ЯБ, не ассоциированной с НР, были опубликованы ранее и в настоящее время встречаются лишь отдельные сообщения.

Это послужило поводом для настоящего исследования, целью которого стало изучение клинико-морфологических особенностей ЯБ, не ассоциированной с НР-инфекцией. Сравнение полученных данных с аналогичными характеристиками при ЯБ, ассоциированной с НР, важно для оптимизации лечения.

Материалы и методы

Изучены 3 группы больных:

1-я группа — пациенты с НР-негативной ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК). Критериями включения в эту группу были: отсутствие НР при исследовании с ис-

пользованием быстрого уреазного теста (БУТ) и гистологическом исследовании, отсутствие эрадикационного лечения в анамнезе. В группу вошло 54 больных (мужчин 38, женщин 16), средний возраст пациентов составил $48 \pm 5,9$ года (от 16 до 82 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $37,8 \pm 6,0$ года, средняя продолжительность заболевания — $7,2 \pm 4,6$ года.

2-я группа — пациенты с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР-инфекцией. Критерий включения в эту группу: выявление НР при исследовании с использованием БУТ и гистологическом исследовании. В группу вошло 54 больных (мужчин 41, женщин 13), средний возраст пациентов составил $42,1 \pm 3,3$ года (от 16 до 82 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $38,7 \pm 3,1$ года, средняя продолжительность заболевания — $7,6 \pm 5,3$ года.

3-я группа: больные ЯБ двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации. Критерий включения: успешное эрадикационное лечение в анамнезе. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение (в течение 10 лет). Контроль осуществлялся эндоскопически, изучалось наличие НР и производился анализ клинических проявлений. Группу составили 50 больных (мужчин 31, женщин 19), средний возраст на момент окончания исследования составил $54,6 \pm 3,3$ года (от 19 до 80 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $36,7 \pm 3,7$ года, средняя продолжительность заболевания — $16,7 \pm 5,2$ года (после динамического наблюдения в течение 10 лет).

У всех пациентов проводили сбор анамнеза, использовали комплекс лабораторных и инструментальных ме-

тодов обследования для подтверждения диагноза и выявления сопутствующей патологии.

Результаты и обсуждение

1. Анализ клинических проявлений (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных 1-й и 2-й групп в 96,7 и 97,1% случаев обострение протекало с типичной симптоматикой, тогда как в 3-й группе этот показатель составил всего 4%, а обострения были преимущественно бессимптомные или малосимптомные (различия достоверны — $p<0,05$).

После проведения эрадикационной терапии иррадиация болей в 3-й группе встречалась у 3,3% больных, в отличие от 1-й и 2-й групп, где этот показатель составил 35,7 и 52,2%, различия достоверны — $p<0,05$ (внутри 1-й и 2-й группы эти различия были недостоверны).

Интенсивность болей (при оценке по 5-балльной шкале) достоверно ($p<0,05$) ниже была в 3-й группе и составила всего 0,7 балла, в 1-й группе этот показатель составил 2,8 балла и во 2-й — 3,06 балла.

Характер болей изменился после проведения эрадикационной терапии. Так «голодные» и ночные боли одинаково часто встречались как в 1-й, так и во 2-й группе, а в 3-й эти боли встречались достоверно реже ($p<0,05$) и преобладали тупые и боли после еды.

По диспепсическим проявлениям достоверные различия получены по следующим показателям между группами: изжога в 1-й и 2-й группе выявлена в 59,3 и 47,1% соответственно, т.е. достоверно чаще ($p<0,05$), чем в 3-й группе, в которой изжога выявлена всего в 29,8 случая; тошнота и рвота достоверно чаще ($p<0,05$) встречались во 2-й группе по сравнению с 1-й и отсутствовали в 3-й группе; тяжесть после еды у больных 1-й группы встре-

чалась достоверно реже ($p<0,05$), чем у больных 2-й и 3-й группы.

Характер течения заболевания в 1-й и 2-й группах был преимущественно часто рецидивирующий — 56,8 и 51,9%, а в 3-й — редко рецидивирующий — 90%.

Осложнения болезни одинаково часто встречались как в 1-й, так и во 2-й группе (16 и 25%), тогда как во 3-й группе за время наблюдения (10 лет) осложнений болезни не выявлено.

Изучая возраст манифестации заболевания, установили, что 1-й группе достоверно чаще (19,5%) заболевание выявлялось в возрасте до 20 лет, тогда как во 2-й и 3-й группе этот показатель составил 5,5 и 10,6% соответственно.

Таким образом, анализ клинических проявлений не установил существенных различий между больными ЯБ, ассоциированной и не ассоциированной с НР. Достоверные различия установлены в клинических проявлениях и больных с успешной эрадикацией. Это дает основание думать о связи клинических проявлений с активностью антрального НР-ассоциированного гастрита. Не меньшее значение имеет и факт перехода болезни после успешной эрадикации в мало- и бессимптомное течение, что заставляет в динамическое наблюдение вводить эндоскопию.

2. Эндоскопическое исследование (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при эндоскопическом исследовании язвенный дефект во всех группах локализовался в луковице двенадцатиперстной кишки; в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, хронический гастрит встречался в 82% случаев, а в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, и в группе после эрадикации — в 100% случаев, однако различия не носили достоверного характера ($p>0,05$).

Таблица 1

Клинические проявления в трех группах обследованных (%)

Показатели	1-я группа (НР-)	2-я группа (НР+)	3-я группа (после эрадикации)
Начало обострения: типичная симптоматика	96,7	97,1	4*
малосимптомное	2,1	1,1	41*
бессимптомное	1,2	1,8	55*
Иррадиация болей	35,7	52,2	3,3*
Интенсивность болей, баллы	2,8	3,06	0,7*
Характер болей: голодные	59,3	47,1	17,2*
ночные	56,2	50,9	6,4*
ноющие	28,1	49	—
тупые	—	—	42
после еды	—	—	47,8
Диспепсические проявления: изжога	59,6	56	29,8*
тошнота	40,3	50	0*
рвота	11,5	28*	0*
тяжесть после еды	15,7	36*	46,8***
Характер течения заболевания: часто рецидивирующие	56,8	51,9	6,3*
умеренно рецидивирующие	11,9	12,1	3,7
редко рецидивирующие	20	25	90*
Осложнения болезни	16	25	0*

* — различия достоверны по сравнению с 1-й и 2-й группой ($p<0,05$). ** — различия достоверны между 1-й и 2-й группой ($p<0,05$).

*** — различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p<0,05$).

Таблица 2

Данные ЭГДС в трех группах обследованных (%)

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 54)	3-я группа (n = 50)
ГПОД и/или НК	36	26	15
Рефлюкс-эзофагит	20	18	12,5
Хронический гастрит	82	100	100
Эрозивный гастрит	18	23	4*
Множественные язвы	12	13	0*
Одиночные язвы	88	87	27,5*
Эрозивный дуоденит	28	34	78*

* — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-й и 2-й группой.

После проведения эрадикационной терапии в 3-й группе, за время наблюдения за пациентами (от 2 до 11 лет) одиночный язвенный дефект выявлялся в 27,5%, а множественные язвенные дефекты не выявлялись. Этот факт носит достоверный характер ($p<0,05$) реже, чем у больных 1-й (88 и 12%) и 2-й (87 и 13%) групп. Преимущественным субстратом обострения в 3-й группе были эрозии, которые выявлялись в 78% случаев, в 1-й и 2-й группе этот показатель составил 28 и 34% (различия достоверны — $p<0,05$). Все это может отражаться и на полученных данных (см. выше) — более низкой интенсивности болей в период обострения заболевания.

Таблица 3

Результаты морфологического исследования СОЖ у больных 1-й и 2-группы (в %)

Показатели	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=54)	
	ПОЖ	ТЖ	ПОЖ	ТЖ
Хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация)				
1-я степень	18	44,7	0*	35,2*
2-я степень	20	16,7	48,2	38,9*
3-я степень	14	0	39,8*	1,9
Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация)				
1-я степень	53	44	34*	38
2-я степень	25	16,4	29	28
3-я степень	17	0	27	0
Хронический неатрофический гастрит	75,3	66,8	81,7	60,7*
Хронический атрофический гастрит	24,7	12,1	18,3	16,7
Кишечная метаплазия	0	0	7,4*	0
Пилорическая метаплазия	0	8,4	0	5,5
Не измененная СОЖ	0	31,7	0	20,8*

* — различия достоверны по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$).

3. Морфологическое исследование (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при морфологическом исследовании выявляются достоверные ($p<0,05$) различия между больными 1-й и 2-й группы. Так, у больных 1-й группы в пилорическом отделе желудка (ПОЖ) хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация) 1-й степени встречается достоверно чаще, а хроническое воспаление 3-й степени — достоверно реже, чем у больных 2-й группы (18 против 0% и 14 против 39,8% соответственно).

Результаты изучения кислотной продукции, уровня биологически активных веществ и гормонов крови

Параметры	Контрольная группа (n=20)	2-я группа	1-я группа
Агрессивные			
Кислотная продукция, мэкв/ч:			
базальная	2,81±0,36	6,0±3,95(13)	6,46±4,98(17)
стимулированная	11,84±1,09	20,3±4,1(15)	14,5±4,64(13)
Пепсиноген I, пг/мл	84,7±8,1	125,85±11,0(27)*	120,1±11,98(18)*
Гастрин, пг/мл:			
базальный	56,15±6,18	86,39±7,5(21)*	81,94±10,9(17)*
стимулированный	95,14±8,53	149,22±17,74(17)*	122,31±9,12(21)*
Защитные			
Простагландин E2, пг/мл	2040,9±46,81	1813,18±8,02(18)*	1678,33±5,35(9)*
Соматостатин, нг/мл	38,95±2,88	45,53±9,12(9)	28,83±4,08(12)*

* — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой.

При этом в теле желудка (ТЖ) у больных 1-й группы преобладает 1-я степень, а во 2-й группе — 2-я степень хронического воспаления (различия достоверны — $p<0,05$). Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация) 1-й степени достоверно чаще отмечалась у больных 1-й группы, у них же достоверно чаще в ТЖ встречались хронический неатрофический гастрит и неизменная СОЖ, а кишечная метаплазия достоверно чаще наблюдалась во 2-й группе больных.

4. Функциональные исследования больных.

Результаты изучения функциональных данных представлены в табл. 4, из которой видно, что по сравнению с контрольной группой агрессивные свойства в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР и не ассоциированной с НР, выше. Различия достоверны по уровню пепсиногена I ($p<0,002$ и $p<0,02$), базального ($p<0,002$ и $p<0,02$) и стимулированного гастрина ($p<0,002$ и $p<0,02$). При сравнении внутри 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявлено. Защитные свойства у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной группой достоверно ниже по уровню простагландина E2 ($p<0,001$ и $p<0,001$) и в 1-й группе по уровню соматостатина ($p<0,05$). При сравнении внутри 1-й и 2-й группы простагландин E2 достоверно больше снижен в 1-й группе ($p<0,001$).

Изучение G- и D-клеток желудка и двенадцатиперстной кишки представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 5, установлены достоверные различия по количеству G-клеток в двенадцатиперстной кишке в 1-й и 2-й группах: в контрольной группе $34,18\pm1,46$, во 2-й группе $71,0\pm10,7$ ($p<0,001$), в 1-й группе $67,16\pm8,7$ ($p<0,001$); в ПОЖ: в контрольной группе показатель составил $322,0\pm18,42$, во 2-й группе — $380,0\pm20,8$ ($p<0,001$), в 1-й группе — $396,84\pm24,15$ ($p<0,001$) — различия достоверны. Количество D-клеток в ПОЖ в контрольной группе составило $49,94\pm2,71$, в 1-й группе — $38,63\pm5,7$, во 2-й — $37,0\pm6,1$ — различия недостоверны. Достоверных различий внутри 1-й и 2-й групп также не выявлено.

Таблица 4

Полученные результаты говорят о гиперплазии G-клеток в ПОЖ и двенадцатиперстной кишке как у больных с персистенцией НР, так и без нее (по сравнению с контрольной группой). Вероятно, это характерно для ЯБ вообще, независимо от персистенции НР.

Возможно, в гиперплазии G-клеток определенная роль принадлежит и длительному приему ингибиторов протонной помпы, так как средняя продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила 6 и 7 лет соответственно.

Таким образом, проведенное исследование установило повышение «агрессивных» свойств желудочного сока у больных ЯБ независимо от связи ее с персистенцией НР. Защитные компоненты слизистой снижены, что подтверждает общую концепцию патогенеза язвы, которая образуется там и тогда, когда возникает дисбаланс агрессии и защиты. Это еще

Таблица 5

Показатели G- и D-клеток и их соотношение у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению с контрольной группой

	Контрольная группа (n=17)			2-я группа (n=26)			1-я группа (n=18)		
	G	D	G/D	G	D	G/D	G	D	G/D
Двенадцатиперстная кишка.	34,18 ±1,46	19,77 ±1,44	1,79 ±0,07	71,0 ±10,7*	29,9 ±8,1	2,6 ±2,1	67,16 ±8,7*	28,32 ±6,1	2,37 ±1,4
ПОЖ	322,0 ±18,42	49,94 ±2,71	6,44 ±6,7	380,0 ±20,8*	37,0 ±6,1	9,77 ±1,97	396,84 ±24,15*	38,63 ±5,7	10,27 ±4,2
Фундальный отдел желудка	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

раз подтверждает существующую концепцию патогенеза язвы. Наиболее ценные результаты получены у больных после успешной эрадикации НР, которая приводит к нормализации нарушенного равновесия (агрессия — защита) и служит основой для проведения эрадикационного лечения больных с персистенцией НР. У больных ЯБ, не ассоциированной с НР, терапия должна быть направлена на ликвидацию дисбаланса с использованием фармпрепаратов в зависимости от того, что лежит в основе его.

5. Лечение больных.

С учетом полученных морфофункциональных показателей больным ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР-инфекцией, проводили моно- и комбинированную терапию омепразолом и висмутом трикалия дицитратом.

Всего было проведено лечение 50 больных (мужчин 34, женщин 16), которых разделили на 2 группы в зависимости от уровня кислотности желудочного сока:

1-я группа состояла из 30 больных, у которых при суточной рН-метрии выявлена гиперацидность, им проводилась терапия омепразолом 20 мг 2 раза в день натощак за 30 мин до еды;

2-ю группу составили 20 больных, у которых при суточной рН-метрии выявлена нормо- и гипоацидность, они получали омепразол 20 мг 1 раз в день и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки через 1 ч после еды.

Терапия назначалась в течение 4–8 нед, с контролем ЭГДС через 4 и 8 нед, до полного рубцевания язвы.

Оценка эффективности лечения:

1. Клиническая — по срокам купирования клинических проявлений обострения ЯБ у больных (боли в животе, изжога, тошнота, отрыжка, рвота, запоры, диарея).
2. Эндоскопическая (по срокам рубцевания язвы) — контроль проводился через 4 нед от начала лечения и далее при сохранившейся язве еще через 2–4 нед (в сумме срок наблюдения составил 6–8 нед).

Также оценивалась частота и выраженность побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

Основным критерием эффективности терапии являлись сроки рубцевания язвы при ЭГДС.

По данным ЭГДС средние размеры язвы до лечения составили $8,8 \pm 0,7$ мм (от 6 до 15 мм) и на фоне проводимой терапии через 4 нед лечения язва зарубцевалась в 100% случаев. При этом на фоне полного рубцевания язв обнаружен рубец звездчатой формы у 15 (30%) больных и линейный рубец у 35 (70%) больных.

Данные о сроках купирования клинических проявлений представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, на фоне проводимой терапии у больных все клинические проявления в среднем купировались за 3,1 дня (от 2 до 5 дней).

Таблица 6

Сроки купирования клинических проявлений (n=50)

Симптомы	Частота до лечения, %	Сроки купирования, дни
Дневные боли	100	3.0 ± 0.3
Ночные боли	58	3.1 ± 0.2
Изжога	62	2.9 ± 0.2
Отрыжка	40	2.3 ± 0.3
Тошнота	8	3.0 ± 0.2
Рвота	2	3.0 ± 0.3
Запоры	4	5.0 ± 0.4
Диарея	—	—

Побочные реакции встречались у 10 (20%) больных (табл. 7).

Побочные эффекты были слабо выражены, связаны, по нашему мнению, с интенсивностью блокады желудочной секреции, не требовали отмены лечения и купировались самостоятельно.

Данное исследование показало эффективность схемы, состоящей из омепразола и висмута трикалия дицитрата, в качестве моно- и комбинированной терапии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, в стадии обострения. Полученные результаты позволили разработать индивидуальный подход к выбору схемы терапии, основываясь на показателях суточной рН-метрии.

Таблица 7

Частота побочных реакций у больных на фоне проводимой терапии

Побочные проявления	Число больных
Тошнота	4 (8%)
Метеоризм	1 (2%)
Послабление стула	5 (10%)

Таким образом, выбор комбинированной или монотерапии зависит от уровня кислотности. При гиперацидности может быть проведена монотерапия омепразолом; при гипо- и нормоацидности терапия должна быть комбинированной — омепразолом в половинной дозе и висмутом трикалия дицитратом.

Выводы

1. ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР-инфекцией, манифестирует достоверно чаще в возрасте до 20 лет и протекает с достоверно менее выраженными диспепсическими проявлениями при сравнении с ЯБДК, ассоциированной с НР-инфекцией.

2. После успешной эрадикации НР изменяется характер течения ЯБ (удлиняется период ремиссии, болезнь протекает малосимптомно или бессимптомно, морфологическим субстратом обострения являются эрозивные изменения).

3. В связи с изменением клинической картины в группе больных после проведения успешной эрадикационной терапии необходимо продолжать динамическое наблюдение, включающее эндоскопию в связи с мало- и бессимптомностью обострений.

4. Агрессивные свойства желудочного сока у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки повышены независимо от персистенции НР-инфекции.

5. Защитные свойства слизи в обеих группах снижены, однако у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, преимущественно снижен простагландин E₂, а у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, одновременно снижен уровень и простагландина E₂, и соматостатина.

6. У больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с НР, наблюдается гиперплазия G-клеток в двенадцатиперстной кишке и ПОЖ.

7. Выбор терапии при ЯБ, не ассоциированной с НР, должен быть ориентирован либо на понижение «факторов агрессии», либо на изменение «факторов защиты».

Литература

1. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* // Практикующий врач. 2002. 1.С. 52-54.2.

2. Логинов А.С., Ильченко А.А., Мукамолова Г.Ф. и др. Сравнительная эффективность различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью // Российский гастроэнтерологический журнал. 1998. N3. С.3-11

3. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. // Клин. мед. — 2005. - №2. — С. 63-65.

4. Демина Е.А. Прогнозирование течения впервые выявленной язвенной язвы двенадцатиперстной кишки. // Автореф. к.м.н. — М., 2000

5. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003 №6 Стр.5-9.

6. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. // Клин. мед. — 2005. - №2. - С. 63-65.

7. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) // Клин. мед. 2006. № 4. С. 63-67.

8. Циммерман Я.С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения. // Клиническая фармакология и территориальный архив. - 1999. - №2. -С. 37-40.

9. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implication in gastric carcinogenesis // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96, № 1. - P. 16-26.

Первичная профилактика артериальной гипертензии у женщин на основе персонифицированной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений

Е.М. Андреевская¹, О.К. Максименко¹, Н.В. Полуянова¹,
Н.А. Петрова¹, Л.О. Минушкина², А.Я. Ивлева¹

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Целью исследования являлись определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, факторов сердечно-сосудистого риска, изучение инструментально или лабораторно выявляемых доклинических изменений в органах-мишенях у пациенток с артериальной гипертензией I стадии без клинически выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, проведение анализа связи между классическими факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка; оценка эффективности разработанной персонифицированной программы немедикаментозной превентивной терапии артериальной гипертензии у женщин с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию.

В группе из 134 женщин в возрасте до 65 лет с артериальной гипертензией I стадии с индексом массы тела не выше 35 кг/м² исследованы уровень высокочувствительного С-реактивного белка, классические факторы сердечно-сосудистого риска, инструментально или лабораторно выявляемые доклинические изменения в органах-мишенях и проведен анализ связи между классическими факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Установлено, что в данной популяции женщин повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка регистрируется у 62%. Выявлена достоверная прямая связь уровня высокочувствительного С-реактивного белка с индексом соотношения объем талии/объем бедер, с индексом атерогенности и с показателями уровня триглицеридов, обратная связь зарегистрирована с уровнем липопротеидов высокой плотности. В процессе динамического контроля в течение года установлена эффективность разработанной персонифицированной программы немедикаментозной превентивной терапии артериальной гипертензии у женщин с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, при потере массы тела более 5%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, превентивная терапия, С-реактивный белок.

Purposes of the present study were: to determine highly sensitive C-reactive protein levels and cardio-vascular risk factors; to study, using instrumental and laboratory techniques, preclinical changes in target organs in patients with arterial hypertension of stage I having no marked clinical manifestations of disorders in their cardio-vascular system; to analyze relations between classical cardio-vascular risk-factors and highly sensitive C-reactive protein levels; to evaluate effectiveness of a personalized nonmedicamentous preventive therapy of arterial hypertension in women who take medicamentous antihypertensive therapy and have increased levels of highly sensitive C-reactive protein.

In the present study there were 134 women not older than 65 with arterial hypertension of stage I and body weight index not more than 35kg/m. The following parameters were studied in them: highly sensitive C-reactive protein levels, classical cardio-vascular risk-factors, preclinical changes in target organs using instrumental and laboratory tools, as well as relations between classical cardio-vascular risk-factors and highly sensitive C-reactive protein levels. It has been found that increased levels of highly sensitive C-reactive protein are met in 62% of women in this population. A direct reliable relation has also been found between highly sensitive C-reactive protein levels and ratio index "waist measurements/hip measurements", an atherogenic index and triglyceride levels. An inverse relation was seen with high-density lipoprotein levels. One-year dynamic control has confirmed the effectiveness of developed personalized program for nonmedicamentous preventive therapy of arterial hypertension in women with increased highly sensitive C-reactive protein levels who take medicamentous antihypertensive therapy and who lost more than 5% of their body weight

Key words: arterial hypertension, preventive therapy, C-reactive protein.

Несмотря на успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистые осложнения остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации пациентов с АГ. Вследствие широкой распространенности АГ среди населения сердечно-сосудистые осложнения оказывают негативное влияние на демографические показатели и имеют важное социально-экономическое значение. В связи с этим важно как можно раньше, до развития клинических осложнений, уже на I стадии АГ, начинать превентивные мероприятия. Как показывают результаты международного эпидемиологического исследования EURICA, в России сердечно-сосудистые заболевания женщин составляют 68,2% в общей популяции что на 17,6% выше показателя в странах Западной Европы [1, 2].

Для пациенток с АГ I стадии без клинически выраженных симптомов со стороны органов-мишеней реко-

мендации по профилактике осложнений АГ, основанные на эпидемиологических наблюдениях, полученных в разных популяциях, не являются убедительным мотивирующим фактором для изменения стиля жизни, пищевых привычек и медикаментозной коррекции имеющихся у них сердечно-сосудистых факторов риска. Прогностические модели определения сердечно-сосудистого риска при АГ, в частности по общепринятой системе SCORE, не отражают многих валидированных факторов и маркеров риска, часто выявляемых у лиц с АГ. Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периоде имеет физиологически обусловленные особенности. Перименопаузальный период характеризуется быстрой прибавкой массы тела, развитием абдоминального ожирения более чем у 50% женщин. На фоне абдоми-

нального ожирения нарастает дислипидемия и склонность к инсулинорезистентности, гипергликемии, что значительно ухудшает прогноз. У женщин относительно молодого возраста уже на I стадии АГ в 35–45% регистрируются не только факторы и маркеры сердечно-сосудистого риска, но и доклинические изменения в органах-мишенях [3–5]. Выявление ранних патологических процессов в органах-мишенях позволяет врачу более успешно добиваться должного понимания пациенткой неблагоприятной перспективы вследствие прогрессирования процесса и необходимости усилий с ее стороны для профилактики осложнений.

На этапе обследования и оценки прогноза важное клиническое значение может иметь определение уровня маркера воспаления низких градаций – высокочувствительного С-реактивного белка (вЧС-РБ). В рандомизированных клинических исследованиях была установлена тесная прямая связь между уровнем вЧС-РБ в крови и риском инсульта, инфаркта миокарда и осложнений со стороны периферических сосудов. При этом в исследовании Women's Health Study было показано, что прогностическое значение уровня вЧС-РБ у женщин очень высоко, даже при отсутствии таких факторов риска, как АГ, дислипидемия, неблагоприятный семейный анамнез, курение, сахарный диабет. Определение уровня вЧС-РБ признано перспективным методом суммарной оценки сердечно-сосудистого риска [6–8]. Однако не известно, в какой степени и какие факторы риска или их ассоциации детерминируют повышение уровня вЧС-РБ. В настоящее время рекомендуется медикаментозно корригировать все сердечно-сосудистые факторы риска до минимальных пороговых значений, что не может не вызывать озабоченности у врачей в связи отсутствием убедительных доказательств обоснованности такой методологии, особенно при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Задачи настоящего исследования:

1. Изучить уровень вЧС-РБ, факторы сердечно-сосудистого риска, инструментально или лабораторно выявляемые доклинические изменения в органах-мишенях у пациенток с АГ I стадии без клинически выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и провести анализ связи между классическими факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем вЧС-РБ.

2. Оценить в процессе динамического контроля в течение года эффективность разработанной персонализированной программы немедикаментозной превентивной терапии АГ у женщин с повышенным уровнем вЧС-РБ, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию.

Материалы и методы

В исследование были включены 134 женщины. Критерии включения в исследование: возраст до ≤ 65 лет, с АГ I стадии, индекс массы тела (ИМТ) не выше 35 кг/м^2 .

Критерии исключения: вторичные АГ, сердечно-сосудистые или иные тяжелые заболевания, использование любых медикаментозных препаратов и биологически активных добавок для снижения массы тела, подозрение на злоупотребление алкоголем, наличие нервных психических заболеваний, курение.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Артериальное давление (АД) регистрировали с помощью стандартной сфигмоманометрии по методу Н.С. Короткова после предварительного отдыха пациентки в течение 5–10 мин, в положении сидя, утром, до приема гипотензивного препарата. Среднее значение 3 измерений принимали за уровень АД на текущем визите. За целевой уровень принимали АД $< 140/90 \text{ мм рт.ст.}$

Суточное мониторирование АД (СМАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось автоматической осциллометрической системой TONOPORT фирмы MARQUETTE HELLIGE GMBH. СМАД проводили в условиях типичного рабочего дня для оценки профиля АД в условиях реальной жизнедеятельности больного. Полученные результаты СМАД расшифровывались на персональном компьютере с использованием программы Marquette HELLIGE CardioSoft. Рассчитывали следующие показатели: средние значения АД в течение суток, дня и ночи; показатели «нагрузки давлением» для САД и ДАД за сутки, день, ночь; степени ночного снижения САД и ДАД.

«Нагрузка давлением» оценивалась по индексу времени (ИВ), определяемому процентом измерений, при которых значения АД превышали $135/85 \text{ мм рт.ст.}$ Значения ИВ считались повышенными, если они превышали 20% для САД и 15% для ДАД днем и 10% для САД и ДАД ночью.

Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по перепаду «день – ночь», или суточному индексу (СИ), который рассчитывается по формуле:

$$\text{СИ САД} = (\text{САДд} - \text{САДн}) \cdot 100\% / \text{САДд},$$

$$\text{СИ ДАД} = (\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) \cdot 100\% / \text{ДАДд},$$

где: САДд – среднее дневное САД, САДн – среднее ночное САД; ДАДд – среднее дневное ДАД; ДАДн – среднее ночное ДАД. Оптимальной считалась величина СИ 10–20%.

Время бодрствования и сна определяли у каждого больного индивидуально по записям из «Дневника пациента», в связи с чем перед началом статистической обработки периоды дня и ночи корректировались.

ЭКГ регистрировали в 12 отведениях с целью выявления наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и изменений конечной части желудочкового комплекса. Для диагностики ГМЛЖ использовали стандартные ЭКГ-критерии: индекс Соколова–Лайона более 38 мм, корнеловский вольтажный индекс более 2440 мм/мс , величина RaVL .

Эхокардиографическое исследование структуры и функции сердца проводили на ультразвуковом аппарате «Vivid 7» компании GE датчиком 2–3,5 МГц по стандартной методике в В- и М-режимах с регистрацией толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки ЛЖ в диастоле, конечного систолического размера ЛЖ и конечного диастолического размера ЛЖ, переднезаднего диаметра левого предсердия, расчет фракции выброса (ФВ) ЛЖ осуществляли по модифицированному методу Симпсона. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux, N. Reichek. Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда к площади поверхности тела.

Образцы крови для лабораторных исследований забирали утром до приема лекарственных средств.

Уровень эндогенного маркера риска сердечно-сосудистых осложнений — вЧС-РБ определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактива SENTINEL и калибровочного раствора SENTINEL на лабораторном оборудовании ARCHITECT C-8000 (ABBOTT). Нормальный показатель для вЧС-РБ не выше 2 мг/л.

Уровень гликемии исследовали натощак глюкозо-оксидантным методом на биохимическом анализаторе PRO фирмы KONE (Финляндия).

Липидный профиль: уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе PRO фирмы KONE (Финляндия) в сыворотке крови, взятой натощак. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли по формуле W.T. Friedwald (1972): $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (достоверна при уровне ТГ не более 4,6 ммоль/л).

Суточную экскрецию альбумина определяли качественно-количественным методом (тест-полосками Micral-Test II), с использованием хроматографической и иммунологической реакции, специфичной для человеческого альбумина, позволяющей выявить концентрации альбумина в моче в диапазоне от 20 до 300 мг/л. Микроальбуминурию (МАУ) регистрировали при 30–300 мг/л.

Объективизацию физической активности и энергозатрат в килокалориях (ккал) проводили с использованием шагомеров «Oregon Scientific», регистрирующих среднее количество шагов, сделанных за день. Записи пациентов в дневниках в течение 7 последовательных дней, исходно и после лечения, послужили для вычисления среднего количества килокалорий, затраченных на эту нагрузку, с учетом массы тела пациента и времени, за которое она была произведена.

Определение массы жировых депо проводилось с использованием аппарата FUTREX-6100/XL (анализатора композиции тела), определяющего процентное соотношение тканевых структур тела и общее количество жировой ткани в теле человека.

«Программа контролируемого снижения веса» для повышения мотивации у пациентов с ожирением или избыточной массой тела, разработанная и внедренная ведущей II терапевтическим отделением Поликлиники Н.В. Полуяновой, включает:

1) обучение подбору индивидуального гипокалорийного рациона с понижением калорийности суточного рациона на 500–600 ккал в сутки (на основе порционной системы пищевой пирамиды по методике, рекомендованной ВОЗ);

2) способы коррекции пищевого поведения;

3) повышение физических нагрузок в свободном режиме по решению пациента, но с определением и регистрацией в дневнике энергозатрат в килокалориях с использованием регистрирующего шагомера «Oregon scientific»;

4) контроль и регистрация массы тела и потребления калорий в «Дневнике пациента».

Десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали по системе SCORE (в процентах) с учетом уровня систолического АД (САД), возраста, пола, уровня ОХС.

В качестве базисных антигипертензивных средств использованы препараты, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы, для которых в клинических исследованиях наиболее документированы органопротективные свойства (регрессия ГМЛЖ, нефропротективное и сосудистопротективное действие) [9, 10].

При статистической обработке данных использовали пакет программ «Биостат», предусматривающий возможности параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены для количественных переменных в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение и m — стандартная ошибка среднего, и в виде процентных отношений для качественных переменных. Различия величин сравниваемых показателей оценивали по критерию t Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Оценка связи между двумя количественными рядами производилась путем непараметрического метода расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Теснота связи между признаками считалась слабой при $r \leq 0,3$, умеренной при $r > 0,4$ и $< 0,7$, высокой при $r > 0,7$.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ выборки из контингента женщин с АГ в возрасте до 65 лет ($n=4168$), состоящих под наблюдением в ФГБУ «Поликлиника №3», показал, что частота выявления у женщин АГ I стадии без клинически выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 14,2% (592 пациентки). Для решения поставленных задач в исследование были включены 134 пациентки.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о сопоставимости по возрасту пациенток в четырех группах риска, сформированных по уровню вЧС-РБ. Показатели ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ отражают наличие избыточной массы тела или ожирения у пациенток всех четырех групп, сформированных по уровню вЧС-РБ. В группе пациенток с уровнем вЧС-РБ выше 3 мг/л существенно выше показатели САД и ДАД по сравнению с группой, в которой показатель вЧС-РБ менее 1 мг/л. Показатели уровня глюкозы натощак, ОХС и ТГ в группах достоверно не отличаются. Уровень МАУ достоверно выше у пациенток с более высокими показателями уровня вЧС-РБ. Структурно-морфологические изменения сердца по ТМЖП в группах сопоставимы. Показатели индекса атерогенности по соотношению ОХС/ХС ЛПВП у пациенток всех четырех групп существенно превышают пороговый уровень атерогенности, равный 5, установленный в эпидемиологическом исследовании PROCAM [11].

Определение уровня вЧС-РБ позволило установить умеренное повышение сердечно-сосудистого риска у 34% женщин в группе наблюдения, у которых уровень вЧС-РБ находился в диапазоне 2–2,9 мг/л. У 28% женщин с показателем вЧС-РБ 3 мг/л и выше риск сердечно-сосудистой смертности соответствовал очень высокому уровню [12, 13]. При этом абсолютный 10-летний риск смертельных сердечно-сосудистых осложнений, определяемый по системе SCORE, соответствовал $3,2 \pm 0,2$ и $4,3 \pm 0,7\%$ и, таким образом, не достигал порогового уровня высокого риска сердечно-сосудистых катастроф.

Анализ связи уровня вЧС-РБ с отдельными классическими факторами риска, формирующими метаболиче-

Таблица 1

Клиническая характеристика, факторы сердечно-сосудистого риска и показатели десятилетнего риска смерти по системе SCORE пациенток с АГ в группах риска, сформированных по уровню вЧС-РБ

Показатель	Концентрация вЧС-РБ, мг/л			
	≤1 минимальный риск	1,1-1,9 низкий риск	2,0-2,9 умеренный риск	>3 высокий риск
	n=9 (8%)	n=42 (30%)	n=45 (34%)	n=38 (28%)
Возраст, годы	50,7±5,3	52,1±3,5	52,3±3,7	54,1±4,2
Менопауза, годы	1,5	1,8	2,2	3,5
ИМТ, кг/м ²	30,5±4,3	31,5±5,2	31,8±4,8	34,7±3,9
ОТ, см	88±11,2	88,9±7,5	92,6±5,9	94,5±4,2
ОТ/ОБ	0,88±0,02	0,87±0,03	0,89±0,04	0,92±0,06
САД, мм рт.ст.	148,5±3,3*	149,4±6,2	153,2±4,8	159,3±5,2*
ДАД, мм рт.ст.	92,4±3,1*	94,1±6,1	97,0±4,1	99,5±3,3*
Глюкоза, моль/л	5,8±1,0	5,7±0,9	5,9±0,7	6,2±0,8
ОХС, ммоль/л	5,9±1,2	6,1±0,7	6,2±1,1	6,5±0,8
ТГ, ммоль/л	1,9±1,5	1,8±0,4	1,9±1,2	2,3±0,6
ХС ЛПВП, моль/л	0,9±0,6	1,0±0,3	0,9±0,5	0,9±0,2
ОХС/ ХС ЛПВП	6,5	6,1	6,8	7,2
ЧСС, уд/мин	73,7±8,7	73,1±5,2	72,4±7,3	74,2±4,9
ТМЖП, см	1,1±0,2	1,0±0,2	1,1±0,3	1,1±0,3
МАУ, мг/л	0	49±8*	108±11*	180±36*
Риск по системе SCORE, %	1,3±0,2	1,4±0,3	3,2±0,2	4,3±0,7

Примечание. * - различия в группах сравнения достоверны при $p < 0,05$.

ОТ - объем талии; ОТ/ОБ - отношение ОТ к объему бедер (ОБ); ОХС/ХС ЛПВП - индекс атерогенности.

ский синдром при АГ (абдоминальное ожирение, дислипидемия, уровень гликемии натощак), представлен в табл. 2 в группах, сформированных по степени АГ.

Оценка связи уровня вЧС-РБ с показателями, отражающими прогностически неблагоприятные нарушения метаболизма, выявила достоверную связь вЧС-РБ с индексом соотношения ОТ/ОБ на уровне $r=0,70$ ($P=0,01$) при АГ I стадии, возрастающую до $r=0,85$ ($P=0,008$) при АГ III стадии. Высокодостоверная прямая связь установлена также между уровнем вЧС-РБ и индексом атерогенности ОХС/ХС ЛПВП в трех группах с АГ I-III стадии – от $r=0,64$ ($P=0,04$) при АГ I стадии до $r=0,7$ ($P=0,009$) при АГ III стадии. Обратная связь вЧС-РБ с уровнем ХС ЛПВП выявлена в трех группах пациенток с АГ ($r=-0,59$; $P=0,07$ при АГ I стадии), достоверная связь – при АГ II стадии ($r=-0,62$; $P=0,05$) и III стадии ($r=-0,66$; $P=0,03$). Установлена прямая достоверная связь вЧС-РБ с показателями уровня ТГ ($r=0,67$ при достоверности $P=0,04$) при АГ III стадии и менее достоверная – в группе с АГ I и II стадии.

Выявление повышенного уровня эндогенного биохимического маркера, отражающего высокий суммарный риск, а также доклинических изменений в органах-мишенях у конкретной пациентки является для нее сильным мотивирующим фактором для вы-

Таблица 2

Средний показатель вЧС-РБ у больных с АГ при распределении в три группы по степени АГ и связь уровня вЧС-РБ с факторами риска, формирующими метаболический синдром

ФАКТОРЫ РИСКА	АГ I стадии САД $\geq 140-159$ мм рт.ст. n=59 (44%)	АГ II стадии САД $\geq 160-179$ мм рт.ст. n=48 (36%)	АГ III стадии САД ≥ 180 мм рт.ст. n=27 (20%)
вЧС-РБ, мг/л	1,8±0,2	2,8±0,7	3,2±0,9
ИМТ, кг/м ²	29,9±7,5	32,8±4,8	32,1±3,9
Коэффициент корреляции (ИМТ и вЧС-РБ)	0,49 ($P=0,08$)	0,52 ($P=0,05$)	0,59 ($P=0,04$)
ОТ/ОБ	0,89±0,11	0,94±0,9	0,98±0,13
Коэффициент корреляции (ОТ/ОБ и вЧС-РБ)	0,70 ($P=0,01$)	0,78 ($P=0,01$)	0,85 ($P=0,008$)
ОХС/ХС ЛПВП	5,3	6,7	6,7
Коэффициент корреляции (ОХ/ХС ЛПВП и вЧС-РБ)	0,64 ($P=0,04$)	0,70 ($P=0,006$)	0,70 ($P=0,009$)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,3	0,9±0,5	0,9±0,2
Коэффициент корреляции (ХС ЛПВП и вЧС-РБ)	- 0,49 ($P=0,07$)	- 0,62 ($P=0,05$)	- 0,66 ($P=0,03$)
ТГ, ммоль/л	1,9±0,4	1,9±1,2	2,3±0,6
Коэффициент корреляции (ТГ и вЧС-РБ)	0,38 ($P=0,09$)	0,42 ($P=0,08$)	0,67 ($P=0,04$)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8±1,0	5,9±0,7	6,2±0,8
Коэффициент корреляции (глюкоза крови натощак и вЧС-РБ)	0,22 ($P=0,4$)	0,31 ($P=0,2$)	0,38 ($P=0,2$)

полнения рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Для врача выявление повышенного уровня вЧС-РБ у пациентки служит показанием для контроля АД и состояния сердечно-сосудистой системы.

Поскольку уровень САД наиболее тесно коррелирует с уровнем вЧС-РБ и является ведущим фактором риска, детерминирующим сердечно-сосудистые катастрофы, была сформирована группа пациенток с неудовлетворительной коррекцией САД и повышенным уровнем вЧС-РБ для изучения эффективности комбинированной немедикаментозной (в форме коррекции стиля жизни и пищевого поведения) терапии при дополнении к подобранной ранее медикаментозной гипотензивной терапии.

В группу комбинированной терапии были включены 38 пациенток с уровнем вЧС-РБ выше 2 мг/л, у которых на фоне проведения стандартной фармакотерапии, соответствующей современным экспертным рекомендациям по лечению АГ, при ретроспективном анализе амбулаторных карт было установлено, что в течение последних 12 мес наблюдения стабильность коррекции АД до целевого уровня <140/90 мм рт. ст. оставалась неудовлетворительной и не превышала 43% от общего числа измерений АД, несмотря на регулярный прием антигипертензивных средств.

Средний возраст пациенток составлял $52,8 \pm 1,3$ года, ИМТ — $33,4 \pm 0,7$ кг/м², масса тела — $94,8 \pm 2,5$ кг, ОТ — $102,8 \pm 2,7$ см, масса жировой ткани по данным FUTREX-анализа — $38,6 \pm 2,3\%$. У пациенток были выявлены следующие факторы риска и маркеры поражения сердечно-сосудистой системы: нарушенная гликемия натощак — у 31%, дислипидемия — у 72%, ГМЛЖ — у 65%, МАУ — у 29% пациенток.

Динамика антропометрических показателей

Изменение антропометрических показателей (в %) по сравнению с исходными при лечении по Программе корригируемого снижения веса представлено в подгруппах с уменьшением массы тела менее 5%, и более 10% от исходного показателя за период терапии в течение 12 мес (рис. 1). На фоне немедикаментозных мероприятий, дополняющих ранее подобранную терапию, во всех подгруппах выявлено достоверное снижение антропометрических показателей, более выраженное при потере массы тела более 5% и более 10%.

Прослеживается параллелизм в снижении всех показателей, характеризующих избыточное накопление жировых депо: МТ, ОТ и МЖД по показателям FUTREX-анализа.

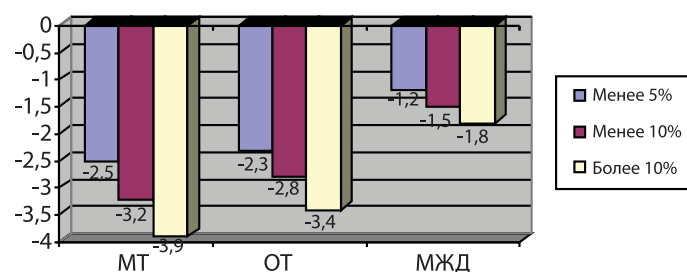


Рис. 1. Динамика (в %) массы тела (МТ), объема талии (ОТ) и массы жировых депо (МЖД) по данным FUTREX-анализа в группах, сформированных по степени (в %) снижения массы тела по сравнению с исходной.

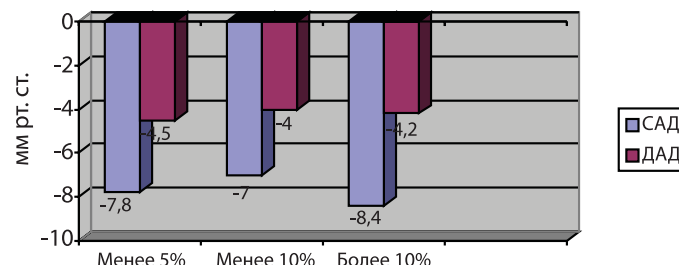


Рис. 2. Динамика САД и ДАД (при офисном измерении) в группах с уменьшением массы тела менее 5%, более 5% и более 10%.

Динамика показателей артериального давления

По данным офисного измерения АД в группах наблюдения зарегистрировано достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходным ($p < 0,05$), без существенных различий между группами с разной степенью снижения массы тела (рис. 2).

Динамика средних показателей АД по данным СМАД по завершении периода лечения представлена в табл. 3.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении индекса времени (ИВ) нагрузки давлением в груп-

Таблица 3

Динамика средних показателей ($M \pm m$) АД при суточном мониторингировании по завершении терапии с применением поведенческой программы для снижения веса ($n=38$)

Показатель	Исходно	Через 48 нед	Разница показателя	P
САД ср., мм рт.ст.	141,3±1,8	132,6±2,7	-8,7±2,0	<0,001
ИВ САД, %	30,3±5,5	15,3±4,6	-15,0±4,2	0,004
STD ср. САД, мм рт.ст.	13,5±1,0	12,9±0,7	-0,6±0,9	нд
СИ САД, %	11,1±1,2	13,2±0,9	2,1±0,3	<0,001
ДАД ср., мм рт.ст.	90,3±1,9	85,6±2,0	-4,7±1,1	0,002
ИВ ДАД, %	20,9±5,5	14,2±4,2	-6,7±2,4	0,02
STD ср. ДАД, мм рт.ст.	11,1±0,7	10,8±0,6	-0,3±0,5	нд
СИ ДАД, %	13,8±2,3	16,4±1,9	2,6±0,3	<0,001
ЧСС, уд/мин	76,2±3,1	72,8±2,8	-3,4±1,7	нд

Примечание. ИВ — индекс времени, STD — вариабельность АД, СИ — суточный индекс, нд — недостоверно.

пах пациентов с эффективной коррекцией АД на фоне комбинированной терапии. Снижение ИВ ДАД в ночной период не было достоверным (табл. 4).

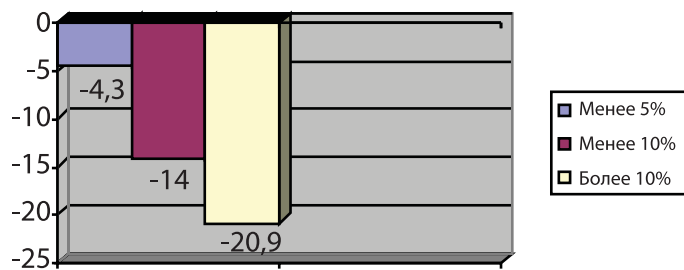
Динамика лабораторных показателей

На фоне поведенческой терапии наблюдалось снижение уровня глюкозы у пациенток с гипергликемией натощак в плазме крови на 4,3; 14 и 20,9% соответственно (в группах с разной степенью снижения массы тела) (рис. 3).

На фоне комплексной терапии выявлена тенденция к улучшению липидного профиля при достоверном снижении ОХС в среднем на 0,4 ммоль/л и достоверном ($p < 0,05$) уменьшении ТГ в среднем на 0,7 ммоль/л (табл. 5).

Снижение ИВ нагрузки давлением в группах пациентов с эффективной коррекцией АД на фоне комбинированной терапии

Показатель	В течение суток		Дневной период		Ночной период	
	исходно	48-я неделя	исходно	48-я неделя	исходно	48-я неделя
Нагрузка САД, %	60,6±6,6	33,9±4,4**	76,2±5,7	38,6±5,3**	36,4±4,6	24,2±3,2*
Нагрузка ДАД, %	58,9±4,2	38,8±4,0**	72,0±3,8	42,4±3,3**	30,2±3,5	23,0±2,7

** — достоверность различий с исходным показателем при $p < 0,01$;* — достоверность различий при $p < 0,05$.**Рис. 3. Динамика (в %) уровня глюкозы плазмы на фоне комбинированной терапии в группах с разной степенью снижения массы тела.**

В процессе терапии контролировали изменения физической активности пациентов по энергозатратам в килокалориях (ккал). Среднее количество шагов в день при

Таблица 5

Показатели липидного профиля в динамике при комбинированной терапии АГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	6,0±0,6	5,6±0,4	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,5	3,7±0,3	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,0±0,2	нд
ТГ, ммоль/л	2,0±0,3	1,3±0,2	<0,05

Примечание. нд — недостоверно.

этом возросло с 9384 ± 314 до 11090 ± 152 ($p < 0,05$), средние энергозатраты — с $506,7 \pm 50,2$ до $565,8 \pm 35,7$ ккал/сут ($p < 0,05$).

В группе с комбинированной гипотензивной терапией различной степени регрессия ГМЛЖ была выявлена у 12 из 24 пациентов с исходной ГМЛЖ (при снижении массы тела более 5% от исходной) через 48 нед наблюдения. Суммарная толщина стенок левого желудочка (сумма толщины задней стенки левого желудочка и толщины

Таблица 6

Динамика уровня МАУ по завершении курса комбинированной терапии у пациенток с МАУ ($n=11$)

Уровень МАУ	До 30 мг/л	До 100 мг/л	100–300 мг/л
Исходно, <i>n</i>	27	8	3
Программа + стандартная терапия, <i>n</i>	33	3	2

Таблица 4

межжелудочковой перегородки) уменьшилась на $0,21 \pm 0,08$ см (8,46%).

Динамика уровня МАУ у 11 пациенток с исходным уровнем МАУ более 30 мг/л по завершении 48 нед комбинированной терапии представлена в табл. 6.

На фоне комплексной терапии МАУ была устранена или существенно уменьшена у 6 из 11 пациенток.

Заключение

Среди женщин до 65 лет с АГ I стадии без клинически выраженных заболеваний сердечно-сосудистой системы повышенный уровень вЧС-РБ зарегистрирован у 62%. При этом абсолютный 10-летний риск смертельных сердечно-сосудистых осложнений, определяемый по системе SCORE, не достигал порогового уровня высокого риска сердечно-сосудистых катастроф даже при уровне вЧС-РБ выше 2 мг/л. Оценка связи уровня вЧС-РБ с показателями, отражающими прогностически неблагоприятные нарушения метаболизма у женщин с АГ, выявила достоверную связь вЧС-РБ с индексом соотношения ОТ/ОБ. Высокодостоверная прямая связь установлена также между уровнем вЧС-РБ и индексом атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) и с уровнем ТГ. Обратная связь вЧС-РБ зарегистрирована с уровнем ХС ЛПВП.

У 65% пациенток с АГ I стадии и уровнем вЧС-РБ выше 2 мг/л выявлена ГМЛЖ и у 29% — МАУ, что свидетельствует об очень высоком риске независимо от наличия факторов риска, формирующих метаболический синдром.

При нестабильности показателей АД у пациенток с повышенным уровнем вЧС-РБ, регулярно получающих современные гипотензивные средства, немедикаментозные методы «поведенческой терапии с коррекцией пищевого поведения» позволяют повысить эффективность антигипертензивных средств, при этом зарегистрировано восстановление циркадного ритма колебаний АД, снизилась вариабельность АД и «нагрузка давлением». При потере массы тела более 5% наблюдались разной степени регрессия ГМЛЖ и достоверное улучшение показателей липидного профиля, снижение гликемии натощак и МАУ.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой информативности лабораторного показателя МАУ в качестве теста объективизации клинической эффективности при динамическом контроле терапии АГ у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение нового неинвазивного метода FUTREX-анализа для определения пропорционального содержания жировых масс в организме позволяет объективизировать эффективность терапии ожирения.

Литература

1. Rodriguez-Artalejo F., et al., BMC Public Health. 2010; 10:382.

И др. авторы.

Качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом

М.И. Савельева^{1,4}, И.Н. Самарина², О.С. Самойлова³, Н.Е. Кащеева³, Н.Н. Еременко⁴

¹ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ,

²МУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Дзержинск

³Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород

⁴ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

В данной статье представлены результаты оценки качества жизни по модифицированному опроснику SF-36 у пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом (ХМЛ), в динамике через 3, 6, 12 и 18 мес терапии иматинибом в рамках «Школы ХМЛ». Анализ 115 анкет, проведенный в динамике по опросу 25 пациентов в разное время от момента установления диагноза ХМЛ (до начала лечения, через 3, 6, 12, 18 мес от начала терапии), показал, что интегральная информация о физическом, психологическом, духовном и социальном аспектах заболевания позволяет получить представление об общих закономерностях реакции больного на патологический процесс, выявить индивидуальные особенности реакции пациента на заболевание, оценить эффективность лечения у конкретного больного по данным индивидуального мониторинга и использовать эти данные для коррекции программы лечения.

Ключевые слова: качество жизни, хронический миелолейкоз, иматиниб.

The article presents dynamic findings on the quality of life in patients with chronic myeloleukemia (CML) who participated at "CML School" and were treated with Imatinib. The data were collected in 3, 6, 12 and 18 months and were assessed by questionnaire SF-36. A dynamic analysis of 115 questionnaire forms taken from 25 patients having different terms of CML diagnostics included findings before treatment and in 3, 6, 12, 18 months after the treatment. This analysis has shown that integral information about physical, psychological, spiritual and social aspects of the discussed disease allows to understand common natural patient's reactions at this pathological process, to reveal individual peculiarities of patient's reactions at this disease, to assess the effectiveness of treatment in a given patient using findings of individual monitoring and to use the obtained findings for therapy corrections.

Key words: quality of life, chronic myeloleukemia, Imatinib.

Понятие «качество жизни» (КЖ) многомерно в своей основе, составляющими которого являются психическое, социальное, физическое и духовное благополучие. Выделяют три основные составляющие концепции КЖ: многомерность, изменяемость во времени и участие больного в оценке своего состояния [1, 3–5].

К настоящему времени доказано, что параметры КЖ больного обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза, чем общесоматический статус [2]. В целом можно говорить о том, что при хронических заболеваниях КЖ является одним из основных критериев оценки состояния больного [2]. Анализ множества проведенных исследований, посвященных проблеме КЖ, позволяет сделать ряд принципиальных заключений [2]:

- излечение больного от опухоли не является эквивалентом его выздоровления, т.е. полного восстановления параметров его физического, психологического и социального функционирования, нарушенных вследствие болезни и лечения;

- традиционных клинических, лабораторных и инструментальных тестов недостаточно для того, чтобы верифицировать полное выздоровление пациента;

- наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями при верификации полноты ремиссии и/или излечения пациента необходима оценка параметров его КЖ.

Таким образом, следует отметить, что метод исследования КЖ — важный компонент современных клинических исследований и клинической практики, позволяющий изучать многоплановую картину субъективных переживаний больного, вызванных болезнью.

Методология исследования качества жизни открывает уникальные возможности измерения ключевых составляющих здоровья человека: физического, психологического и социального функционирования.

Цель исследования — оценить результаты анкетирования по модифицированному опроснику КЖ у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в динамике через 3, 6, 12 и 18 мес терапии иматинибом в рамках «Школы ХМЛ».

Материалы и методы

Исследование проведено на базе НОКБ им. Семашко (Нижний Новгород) и на базе МУЗ «БСМП» (Дзержинск) в 2006–2010 гг. Проведение настоящего исследования одобрено Локальными этическими комитетами, все пациенты были информированы о проведении исследования и выразили свое согласие в письменной форме.

Всего опросник по оценке КЖ заполняли в разное время 200 человек. В динамике в рамках «Школы ХМЛ» нами были опрошены 25 пациентов в разное время от момента установления диагноза ХМЛ (до начала лечения, через 3, 6, 12, 18 мес от начала терапии иматинибом). Так как опрашивались несколько раз одни и те же больные, но в разные периоды времени от момента установления диагноза и начала терапии, то тип выборки может быть определен как связанный. Всего проанализировано 115 анкет по оценке качества жизни.

В исследовании использовался модифицированный опросник SF-36, который является наиболее распространенным опросником изучения КЖ, широко применяемым как в популяционных, так и в специальных исследованиях КЖ [6].

Наша модификация опросника состоит из 11 вопросов, включающих 8 шкал:

Условное обозначение	Название шкалы	Компонент здоровья
ФФ	Физическое функционирование	Физический
РФФ	Роль физическое функционирование	Физический
Б	Боль	Физический
ОЗ	Общее здоровье	Физический
Ж	Жизнеспособность	Психологический
СФ	Социальное функционирование	Психологический
РЭФ	Роль физическое функционирование	Психологический
ПЗ	Психологическое здоровье	Психологический

Результаты и обсуждение

1. Оценка показателей физического компонента здоровья на фоне терапии иматинибом

А) Общее здоровье (ОЗ).

Результаты оценки ОЗ представлены в виде диаграммы на рис. 1.

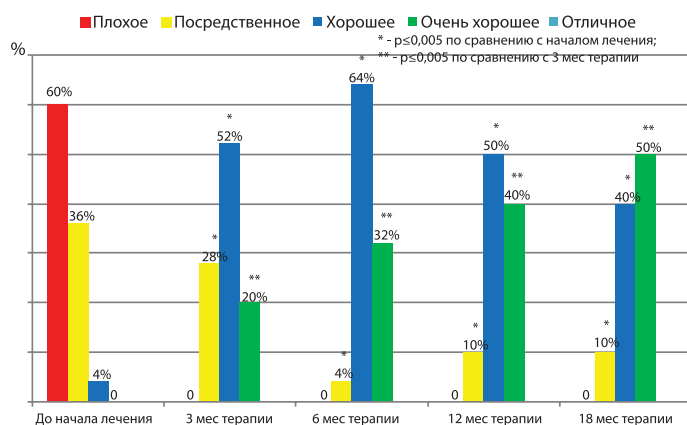


Рис. 1. Динамика показателя ОЗ у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (физический компонент здоровья).

В результате проведенного анализа выявлено, что во время установления диагноза более половины опрошенных пациентов (15 человек - 60%) оценивали состояние своего здоровья как плохое, а уже через 3 мес терапии ни один из пациентов не оценил свое здоровье как плохое. В то же время, если на момент диагноза лишь 1 (4%) из опрошенных пациентов считал, что у него хорошее здоровье, то через 3 мес терапии количество таких пациентов достигло 13 человек, что составило 52%, через 6 мес - 16 человек (64%). Начиная с 3 мес терапии появились пациенты, которые оценивали свое здоровье как очень хорошее, причем количество этих пациентов также увеличивалось по мере продолжения терапии: в 3 мес - 5 человек (20%), в 6 мес - 8 человек (32%), в 12 мес - 8 человек (40%) и в 18 мес - 10 человек (50%). К 6 мес терапии количество пациентов, оценивающих свое здоровье как посредственное,

уменьшилось с 36 до 4 %. В дальнейшем этот показатель не превышал 10%.

Б) Боль.

Результаты оценки боли представлены в виде диаграммы на рис. 2.

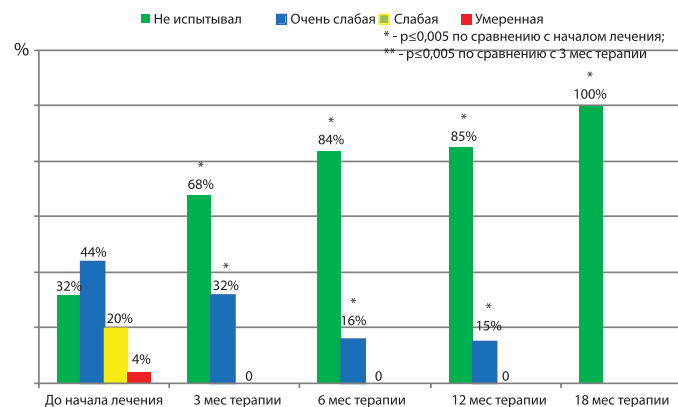


Рис. 2. Динамика показателя боли у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (физический компонент здоровья).

Из диаграммы видно, что выраженность болевого синдрома (оценивалась любая боль, беспокоившая пациента в течение последних 4 нед) уменьшается по мере продолжения лечения: умеренную выраженность боли отметили 4 % опрошенных пациентов до начала терапии, а в дальнейшем ни один из опрошенных не отметил этот критерий, как имеющийся у него в последние 4 нед. Увеличивается количество пациентов, не испытывавших какой-либо боли в течение последнего времени: в 3 мес - 68%, в 6 мес - 84%, в 12 мес - 85%, в 18 мес - 100%.

В) Физическое функционирование (ФФ).

- Тяжелые физические нагрузки (бег, поднятие тяжестей):

Результаты анализа ответов при оценке ФФ для тяжелых физических нагрузок представлены в виде диаграммы на рис. 3.

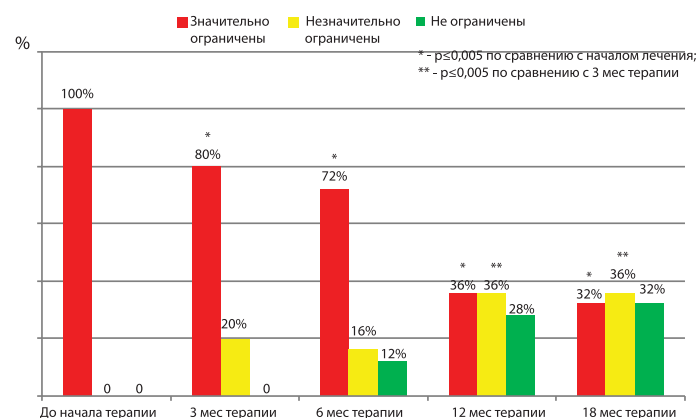


Рис. 3. Динамика показателя ФФ (тяжелые физические нагрузки) у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (физический компонент здоровья).

- Умеренные физические нагрузки (передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы):

Результаты анализа ответов при оценке ФФ для умеренных физических нагрузок представлены в виде диаграммы на рис. 4.

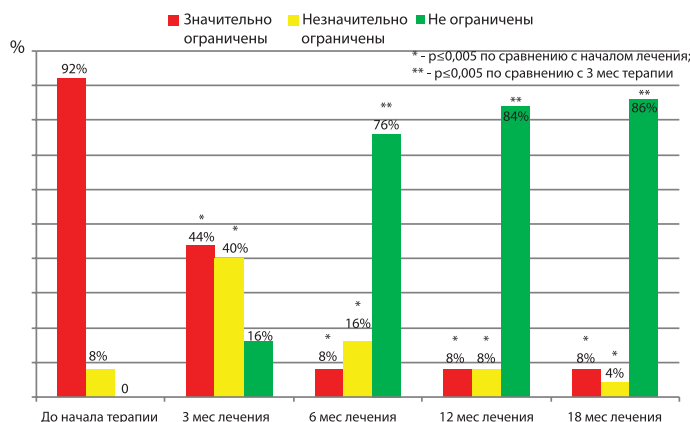


Рис. 4. Динамика показателя ФФ (умеренные физические нагрузки) у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (физический компонент здоровья).

- Легкие физические нагрузки (самостоятельно мыться, одеться):

Результаты анализа ответов при оценке ФФ для легких физических нагрузок представлены в виде диаграммы на рис. 5.

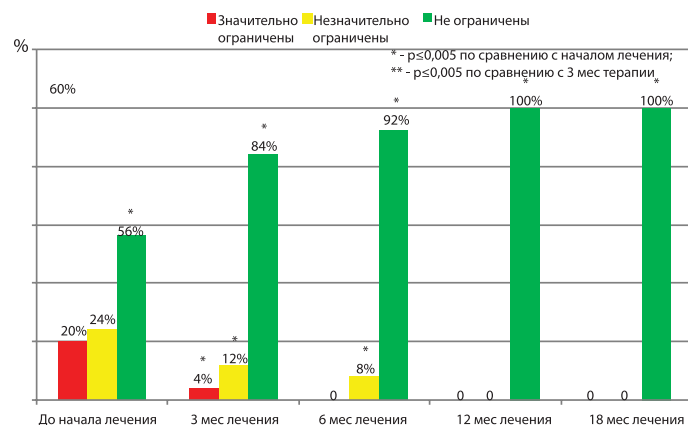


Рис. 5. Динамика показателя ФФ (легкие физические нагрузки) у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (физический компонент здоровья).

Из анализа диаграмм следует, что по мере пролонгации терапии улучшается переносимость физических нагрузок различной степени тяжести.

Так, если тяжелые физические нагрузки на момент диагноза были невозможны у 100% опрошенных пациентов, то через 6 мес терапии 12 % пациентов, через 12 мес терапии 28% и через 18 мес терапии 32% пациентов ответили, что их состояние не ограничивает выполнение даже тяжелых физических нагрузок.

Относительно нагрузок средней интенсивности ситуация аналогична: на момент диагноза 92% опрошенных пациентов были значительно ограничены своим самочувствием в выполнении нагрузок средней интенсивности, незначительное ограничение чувствовали 8% пациентов. Не было выявлено пациентов, у которых нагрузки средней интенсивности не были бы ограничены на момент диагноза до начала терапии.

На фоне лечения отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам средней интенсивности: в 3 мес терапии лишь 44%, в 6 мес и далее — лишь 8% пациентов были значительно ограничены в выполнении

нагрузок средней интенсивности. Не исключается, что это ограничение создается не столько за счет симптомов хронического миелолейкоза, проявления которого практически нивелируются на фоне терапии, сколько за счет коморбидности, т.е. наличия сопутствующих соматических заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ожирение).

Наконец, легкие физические нагрузки также были невозможны у 20% пациентов на момент диагноза (до начала терапии иматинибом). Очевидно, это происходило именно из-за симптомов ХМЛ, так как на фоне терапии отмечено достоверное улучшение переносимости легких физических нагрузок: не отметили ограничений в легких физических нагрузках через 3 мес терапии 84% опрошенных пациентов, через 6 мес терапии - 92% пациентов, через 12 мес и 18 мес терапии - 100% пациентов.

II. Оценка показателей психологического компонента здоровья на фоне терапии иматинибом

А) Жизнеспособность (Ж).

Результаты анализа ответов при оценке Ж представлены в виде диаграммы на рис. 6.

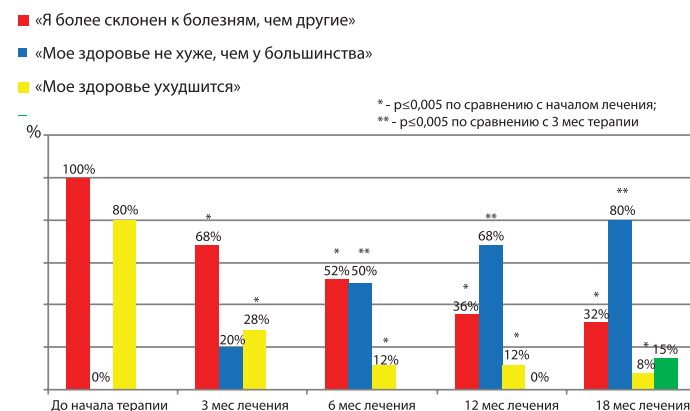


Рис. 6. Динамика показателя Ж у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (психологический компонент здоровья).

Анализируя вышеприведенные данные, видим, что показатели жизнеспособности, как составляющей психологического компонента здоровья (КЖ), улучшаются по мере продолжения терапии иматинибом: если до начала терапии у опрошенных пациентов преобладали депрессивные составляющие ответов (считали себя более склонными к болезням по сравнению с другими людьми 100% пациентов; думали, что их здоровье и дальше будет ухудшаться, 80% опрошенных пациентов, и никто из пациентов не считал, что его здоровье не хуже, чем у большинства), то уже через 3 мес терапии лишь 68% пациентов, через 6 мес - 50%, через 12 мес - 36%, а через 18 мес - 32% пациентов продолжали считать, что более склонны к болезням, чем другие.

Процент пациентов, считающих, что их здоровье не хуже, чем у большинства, увеличивался по мере пролонгации терапии: в 3 мес так считали 20%, в 6 мес - 52%, в 12 мес - 68%, в 18 мес - 80% опрошенных пациентов.

Тревожный фон настроения уменьшался на фоне лечения: до лечения 80% опрошенных пациентов считали, что их здоровье ухудшится, а уже через 3 мес терапии -

лишь 28%, через 6 мес - 12%, через 12 мес - 12% и через 18 мес - 8% пациентов.

Как отличное свое здоровье оценили 15 % опрошенных пациентов через 18 мес терапии иматинибом.

Б) Социальное функционирование (СФ).

Результаты анализа ответов при оценке СФ представлены в виде диаграммы на рис. 7.

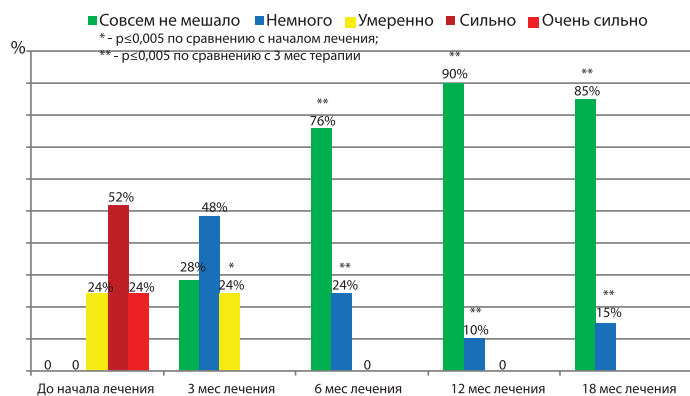


Рис. 7. Динамика показателя СФ у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (психологический компонент здоровья).

До начала терапии 24% опрошенных пациентов ответили, что физическое и эмоциональное состояние очень сильно мешало их активному социальному функционированию (проводить время с семьей, коллегами, друзьями). 52 % опрошенных пациентов до начала терапии ответили, что их физическое и эмоциональное состояние сильно нарушает их социальное функционирование. До начала терапии не было пациентов, у которых бы не нарушилось социальное функционирование.

Темпы восстановления адекватного, с точки зрения пациента, социального функционирования достаточно быстрые и напрямую связаны с улучшением клинко-лабораторных показателей при терапии иматинибом. Так, уже через 3 мес появились пациенты, считающие, что их физическое и эмоциональное состояние восстановилось до адекватных параметров (таких пациентов через 3 мес терапии было 28%, через 6 мес - 76%, через 12 мес - 90%, а через 18 мес терапии - 85%).

На фоне лечения уменьшалось количество пациентов, у которых болезнь немного нарушала социальное функционирование: через 3 мес терапии таких пациентов было 48%, через 6 мес - 24%, через 12 мес - 10%, и через 18 мес - 15%. Через 3 мес терапии не выявлено пациентов, которым бы болезнь очень сильно и сильно мешала в адекватном социальном функционировании. К 6 мес терапии не было пациентов, которым болезнь умеренно бы мешала в адекватном социальном функционировании.

В) Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ).

Результаты анализа ответов при оценке РЭФ представлены в виде диаграммы на рис. 8.

Из диаграммы на рис. 8 видно, как восстанавливается по мере лечения иматинибом нарушенное болезнью РЭФ. Так, до начала лечения нарушение РЭФ различной степени выявлено у всех опрошенных пациентов, при-

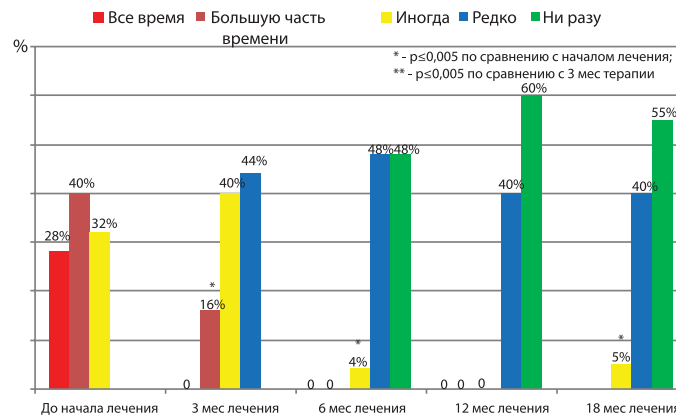


Рис. 8. Динамика показателей РЭФ у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (психологический компонент здоровья).

чем резко выраженное нарушение РЭФ отмечено у 68% опрошенных (ответ «все время» дали 28% опрошенных пациентов, «большую часть времени» - 40% пациентов), умеренное нарушение РЭФ (ответ «иногда») у 32 % опрошенных пациентов.

К 3 мес терапии РЭФ улучшилось у всех пациентов: ответов «все время» не зарегистрировано, частота ответов «большую часть времени» уменьшилась с 40 до 16%, появились ответы «редко» - 44% пациентов. К 6 мес терапии РЭФ продолжает улучшаться: на резкое его нарушение не указал ни один опрошенный пациент, 48% пациентов ответили «редко» и у 48% пациентов ответ «ни разу» свидетельствовал об отсутствии нарушений РЭФ. В дальнейшем, по мере продолжения лечения, увеличивается процент пациентов, у которых РЭФ приходит в норму: в 12 мес терапии таких пациентов выявлено 60%. Практически такой же процент мы наблюдали и в 18 мес терапии (55%).

Г) Психологическое здоровье (ПЗ).

Результаты анализа ответов при оценке ПЗ представлены в виде диаграммы на рис. 9.

Отмечается, что на фоне пролонгации терапии улучшаются нарушенные до начала терапии показатели ПЗ: так, если до начала терапии 100% пациентов отмечали, что чувствуют себя «измученными, уставшими», то через 3 мес терапии доля таких пациентов уменьшилась до 64%, через 6 мес - до 8%, а к 12 мес составила 4%. ПЗ вос-

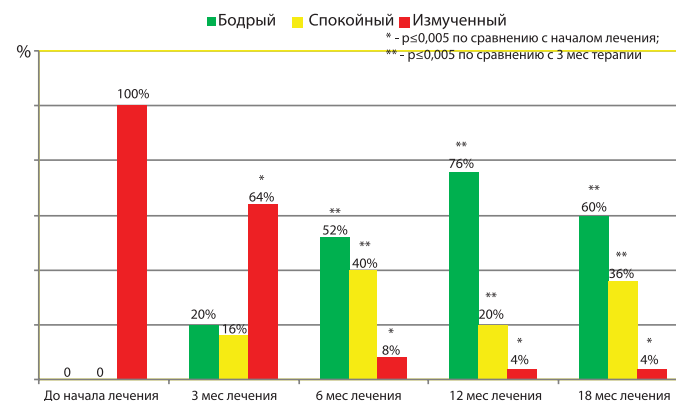


Рис. 9. Динамика показателя ПЗ у пациентов при анкетировании по опроснику SF-36 для оценки КЖ (психологический компонент здоровья).

становилось на фоне терапии следующим образом: в 3 мес лечения 20% пациентов уже чувствовали себя «бодрыми, полными сил и энергии», в 6 мес этот показатель составил 52%, в 12 мес - 76%, в 18 мес - 60%. Удельный вес пациентов, которые чувствуют себя «спокойно, умиротворенно», также увеличивался по мере продолжения терапии и составил: в 3 мес - 16%, в 6 мес - 40%, в 12 мес - 20%, в 18 мес - 36%.

Таким образом, анализируя показатели КЖ, можно сделать вывод, что по мере пролонгации терапии иматинибом наряду с достоверным улучшением клинико-гематологических, цитогенетических и молекулярных показателей, являющихся объективными показателями эффективности терапии и оцениваемых лабораторными методами (т.е. достижение оптимальных ответов на лечение согласно критериям ELN 2006/2009), улучшаются и показатели физического и психологического компонентов здоровья, оцененных самими пациентами. В конечном счете именно КЖ является основным критерием эффективности и безопасности проводимой терапии.

Повышение КЖ, доказанное с помощью проведенного повторного (неоднократного, унифицированного – в определенные сроки от момента начала терапии иматинибом) тестирования пациентов, позволяет говорить о положительном результате комплексного воздействия высокоэффективного таргетного препарата иматиниб

для лечения ХМЛ и мощной психологической поддержки, получаемой пациентом в рамках «Школы ХМЛ». Повышение КЖ пациента с ХМЛ достоверно способствует нормализации нарушенных в дебюте заболевания физического и психологического компонентов здоровья.

Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И., Кнайд П. Концепция исследования качества жизни. - СПб.: «Элби», 1999. - 140 с.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. - М.: «Олма», 2007. - 313 с.
3. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: metodologic issues // *Control Clin/ Nrls*/-1989/- Vol/10/- P.195-208.
4. Bowling A. *Measuring Health: a review of quality of life: measurement scales* // 2nd edition.-Ohen University Press: Philadelphia, 1997.-160 p.
5. *Quality of life assessment in clinical trials* /Ed.M.J.Statguet.- Oxford University Press : Oxford, New York, Tokyo, 2001, 360 p.
6. Ware J.E., Sherbroune C.D. The MOS 36-item short from health survey(SF-36):conceptual framework and item selection // *Medical Care*. - 2002.-Vol.30.-P.473-483.

Ультразвуковая визуализация верхнечелюстных пазух: опыт применения при синуситах в амбулаторных условиях

С.А. Васильченко, Т.А. Сергеева, Л.Н. Валитова, Е.Г. Хабарова, Бурков С.Г.
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Целью исследования явилась оценка клинического значения УЗИ верхнечелюстных пазух в режиме серой шкалы в первичной диагностике и мониторинге консервативного лечения синуситов в амбулаторной практике у взрослых при наличии противопоказаний к применению рентгенологических методов исследования. УЗИ верхнечелюстных пазух проведено 35 пациентам линейными датчиками частотой 7.5 МГц с длиной рабочей поверхности 37–40 мм в сагиттальной и горизонтальной проекциях в положении пациента сидя лицом к врачу. В результате проведенных исследований изучена и описана ультразвуковая анатомия клыковой ямки, уточнены особенности ультразвуковой визуализации секрета в гайморовой пазухе. В 25 случаях выявлен острый верхнечелюстной синусит: у 17 больных – с утолщением слизистой оболочки пазухи от 5 до 16 мм (в том числе у 2 – с наличием кист, у 2 – с наличием полипов), у 8 пациентов – с наличием экссудата (в том числе у 2 – с гиперэхогенными включениями, при дообследовании оказавшимися пломбирочным материалом). Таким образом, в первичной диагностике и мониторинге консервативного лечения синуситов при невозможности применения по тем или иным причинам обзорной рентгенографии и компьютерной томографии УЗИ верхнечелюстных пазух в режиме серой шкалы дает важную для клиницистов информацию и должно использоваться в амбулаторных условиях во всех случаях.

Ключевые слова: гаймориты, УЗИ верхнечелюстных пазух.

The aim of the given study was to assess clinical effectiveness of ultrasound diagnostics of maxillary sinusitis in grey scale regime for primary diagnostics and monitoring of conservative sinus treatment in adults at the out-patient unit if these patients have contraindications for X-ray diagnostics. Ultrasound examination was done in 35 patients using linear sensors with frequency 7.5 Hz and working surface length 37–40 mm in sagittal and horizontal projections when a patient was sitting face to face with his doctor. The research performed has allowed to study and to describe ultrasound image of tusk fossa abnormalities, to specify peculiarities of ultrasound visualization of maxillary sinus secretion. In 25 patients an acute maxillary sinusitis was revealed: 17 patients had mucous thickening from 5 to 16 mm (including 2 patients with cysts, 2 – with polyps), 8 patients with exudate (including 2 patients with hyperechogenic inclusions which after additional examination turned to be a filling material). Thus, ultrasound diagnostics of maxillary sinuses in grey scale regime gives an important information for clinicians for primary diagnostics and conservative treatment monitoring if there are some reasons which prevent application of plain X-ray filming and computerized tomography in patients. Ultrasound diagnostics of maxillary sinuses can be used in the out-patient unit.

Key words: sinusitis, ultrasound diagnostics of maxillary sinuses.

Заболевания околоносовых пазух (ОНП) в последние годы занимают ведущее место в структуре патологии ЛОР-органов, а доля верхнечелюстного синусита среди других синуситов составляет 56-73% [1], поэтому вопросы диагностики этих состояний являются весьма актуальными.

Целью настоящей работы явилась оценка клинического значения ультразвуковой визуализации верхнечелюстных пазух в режиме серой шкалы в первичной диагностике и мониторинге консервативного лечения синуситов в амбулаторной практике у взрослых при наличии противопоказаний к применению обзорной рентгенографии и компьютерной томографии.

Материалы и методы

В течение не менее 12 мес наблюдали 35 пациентов (30 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 26 до 60 лет (средний возраст $34,6 \pm 3,2$ года), обратившихся на консультацию к отоларингологу поликлиники, которым по характеру жалоб и данным риноскопии требовалось исключить острый или обострение хронического верхнечелюстного синусита, но рентгенологическое исследование было

противопоказано, так как 27 пациенток были беременны (срок от 11 до 35 нед), остальным в день обращения или накануне проводилось рентгенологическое исследование легких, в связи с чем перечисленным пациентам первично было проведено ультразвуковое исследование верхнечелюстных пазух. Всех больных на момент обращения беспокоили заложенность носа (35 человек), 21 – слизистые выделения, 14 – слизисто-гнойные выделения из носа и носоглотки. На головную боль жаловались 28 больных, у 17 отмечалась субфебрильная температура ($37,2-37,4^{\circ}\text{C}$). При осмотре во всех случаях отмечались разной степени отек носовых раковин, слизистые или слизисто-гнойные выделения в носовых ходах, в 12 случаях – искривление носовой перегородки, в 5 – аденоидные вегетации в куполе носоглотки. Одна пациентка была ранее оперирована по поводу полипозного синусита, трое страдали хроническим катаральным синуситом в течение последних двух лет. Клинические данные требовали исключить острый или обострение хронического синусита.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на современных ультразвуковых сканерах линейными дат-

чиками частотой 7,5 МГц с длиной рабочей поверхности 37–40 мм в двух взаимно перпендикулярных проекциях: сагиттальной и горизонтальной, в положении пациента сидя лицом к врачу.

Исследование проводили по методике В.В. Шиленковой и соавт. [2] и начинали с осмотра верхнечелюстной пазухи в сагиттальной проекции. Нахождение нижней стенки орбиты, являющейся верхней стенкой синуса, служит ориентиром в поиске самой пазухи. Датчик перемещали медиально и латерально для осмотра соответствующих боковых стенок пазухи. Вторым этапом для получения горизонтальных срезов датчик перемещали параллельно нижнему краю орбиты сверху вниз, при этом учитывалось, что расстояние до задней стенки верхнечелюстной пазухи уменьшается при движении от дна орбиты до альвеолярного отростка.

Результаты и обсуждение

У 10 пациентов по результатам УЗИ патологии верхнечелюстных пазух не выявлено. В 25 случаях выявлен острый верхнечелюстной синусит: у 17 больных - с утолщением слизистой оболочки пазухи от 5 до 16 мм, в том числе у 3 - с наличием кист, у 2 - с наличием полипов; у 8 пациентов - с наличием экссудата, в том числе у 2 - с гиперэхогенными включениями, при дообследовании оказавшимися пломбировочным материалом.

С учетом ультразвуковой картины было подобрано и проведено соответствующее лечение. В процессе терапии всем обследованным повторяли УЗИ верхнечелюстных пазух, позволявшее оценивать ее эффективность, вносить необходимые коррективы. Все случаи острого синусита разрешились выздоровлением, при хронических процессах удалось добиться ремиссии. В дальнейшем всем пациентам с неомогенным содержимым верхнечелюстных пазух проведена компьютерная томография, которая подтвердила наличие кист у 3, полипов у 2 и пломбировочного материала в верхнечелюстных пазухах у 2 обследованных.

Традиционными в диагностике синуситов считаются передняя риноскопия, обзорная рентгенография и диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи, а также бактериологическое и цитологическое исследование секрета из полости носа, в ряде случаев используется диафаноскопия.

Обзорная рентгенография является самым распространенным методом визуализации ОНП, несмотря на то, что клетки решетчатого лабиринта и клиновидная пазуха ей ограниченно доступны. Нередко метод дает ложноположительные результаты при исследовании верхнечелюстных и лобных пазух. Несоответствия результатов обзорной рентгенографии и компьютерной томографии колеблются в пределах от 23 до 74% [3].

Компьютерная томография является «золотым стандартом» в диагностике синуситов, позволяет получить информацию о пространственном взаимоотношении внутриносовых структур и всех околоносовых пазух, компьютерные томограммы служат картой при планировании хирургического вмешательства. Однако в связи с высокой стоимостью данного исследования применение его нецелесообразно в повседневной практике для выявления банальных форм синусита и мониторинга при консервативном лечении.

В то же время есть немало примеров, когда ни один из методов лучевой диагностики применить нельзя, но

оценить состояние ОНП необходимо. Это прежде всего относится к случаям острого или хронического синусита у беременных и у пациентов, которым только что были проведены другие рентгенологические исследования. В подобной ситуации методом выбора является ультразвуковое исследование ОНП [4].

Ультразвуковое сканирование в А-режиме с помощью синускопа давно используется в отоларингологии и в опытных руках обладает точностью от 76 до 90% [5], хотя часто и не позволяет дифференцировать объемное образование внутри синуса (киста, полип, мукоцеле) от отека слизистой оболочки и жидкостного компонента. Диагностические ошибки при данной патологии возможны в 9 случаях из 10 из-за трудностей интерпретации получаемых данных.

УЗИ околоносовых пазух в В-режиме обеспечивает двухмерную полипозиционную визуализацию не только ОНП, но и других костных структур и мягких тканей, за счет чего достигается лучшая топографическая ориентация и интерпретация, чем при использовании А-метода. Результаты УЗИ в 100% наблюдений совпадают с данными обзорной рентгенографии. Так, по мнению В.В. Шиленковой и соавт. [2], УЗИ является альтернативой обзорной рентгенографии при начальной диагностике синусита верхнечелюстной пазухи.

Нормальная ультразвуковая картина ОНП характеризуется отсутствием визуализации их задних стенок в результате естественной пневматизации.

Верхнечелюстная пазуха расположена в теле верхнечелюстной кости и представляет собой пирамиду неправильной формы объемом от 15 до 20 см³.

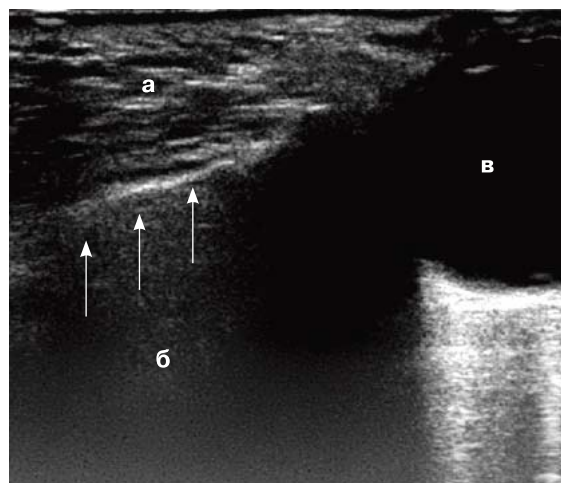
Костная основа передней или лицевой стенки верхнечелюстной пазухи имеет углубление, называемое собачьей или клыковой ямкой и визуализируется в виде вогнутой гиперэхогенной линии, за которой в норме никакие структуры не определяются (рис. 1, А).

Мягкие ткани собачьей ямки представлены кожей, подкожной жировой клетчаткой и мимическими мышцами. Наиболее поверхностно располагается *m. levator labii superioris alae nasi*, идущая от нижнемедиального края глазницы к верхней губе. Срединное положение занимает *m. levator labii superioris*, начинающаяся от всего подглазничного края верхней челюсти, пучки мышцы сходятся книзу и вступают в толщу мышцы, поднимающей угол рта и крыло носа. Между ними визуализируется *a. angularis* (конечная ветвь *a. facialis*), направляющаяся снизу вверх к медиальному углу глаза, ход этой артерии, как правило, прямолинейный (рис. 1, Б). Наиболее глубоко расположена *m. levator anguli oris*, начинающаяся от дна клыковой ямки и прикрепляющаяся к углу рта.

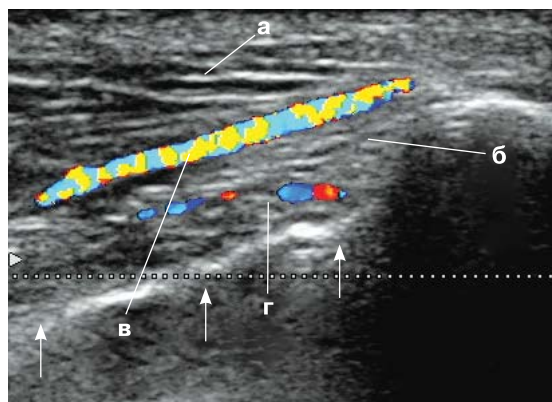
Тотчас ниже места отхождения *m. levator labii superioris* гиперэхогенная линия, являющаяся отражением костной поверхности клыковой ямки, имеет небольшой «дефект», соответствующий подглазничному отверстию (*foramen infraorbitalis*), через которое из подглазничного канала выходят одноименные нерв и артерия (рис. 1, В).

Верхняя стенка верхнечелюстной пазухи представляет одновременно нижнюю стенку глазницы, положение ее достаточно хорошо определяется благодаря визуализации орбиты.

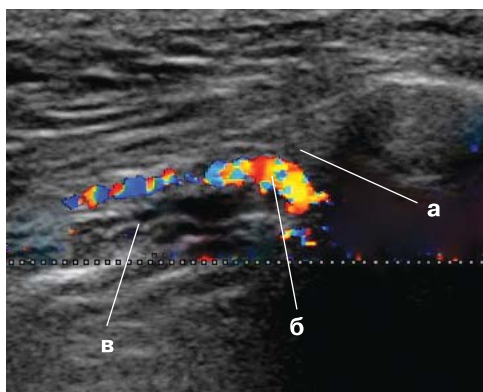
Задняя стенка верхнечелюстной пазухи граничит с клетками решетчатого лабиринта и клиновидной пазу-



А



Б



В

Рис. 1. Эхографическая картина верхнечелюстной пазухи в норме. Сагиттальный срез.
А – мягкие ткани, **б** – воздух, **в** – глазница, **г** – подглазничный край верхней челюсти, стрелки – передняя стенка пазухи;
Б – мимические мышцы клыковой ямки (поверхностный слой). **а** – m. levator labii superioris alae nasi, **б** – m. levator labii superioris, **в** – a. angularis, **г** – a. infraorbitalis, стрелки – передняя стенка пазухи;
В – мимические мышцы клыковой ямки (глубокий слой). **а** – foramen infraorbitalis, **б** – a. infraorbitalis, **в** – m. levator anguli oris.

хой, наиболее удаленная ее точка располагается на расстоянии от 27 до 34 мм от передней стенки, медиальная стенка является латеральной стенкой полости носа, нижняя – образована альвеолярным отростком верхней челюсти и характеризуется близким расположением корней зубов к полости пазухи (рис. 2). В некоторых случаях верхушки корней зубов выступают в просвет пазухи и лишь прикрыты слизистой оболочкой, что может

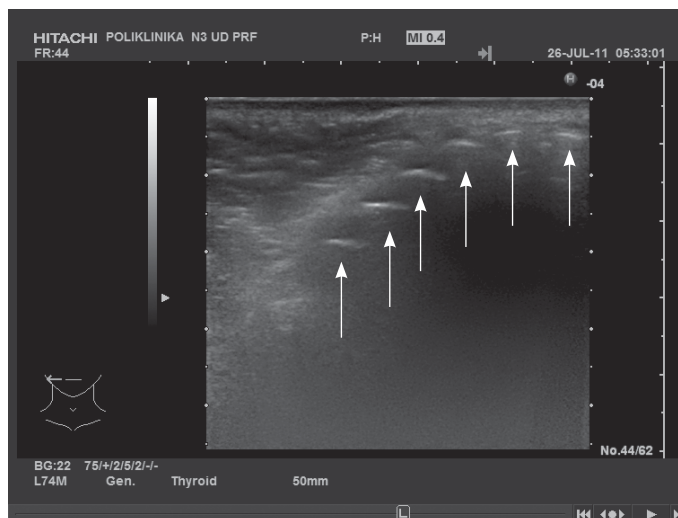


Рис. 2. Область нижней стенки верхнечелюстной пазухи. Горизонтальный срез. Стрелки – корни зубов.

содействовать развитию одонтогенного инфицирования пазухи и попаданию пломбировочного материала в ее полость.

Визуализация задней стенки возможна только при нарушении пневматизации пазухи и зависит от количества секрета или другого содержимого: чем меньше в пазухе воздуха, тем более полным будет обзор ее стенок. Следует иметь в виду, что иногда на стенках пазухи имеются костные гребешки и перемычки, разделяющие пазуху на бухты и очень редко на отдельные полости.

При отеке слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи за ее передней стенкой отмечается появление зоны средней эхогенности однородной структуры с достаточно четким дистальным контуром толщиной от 0,5 до 1,6 см (рис. 3).

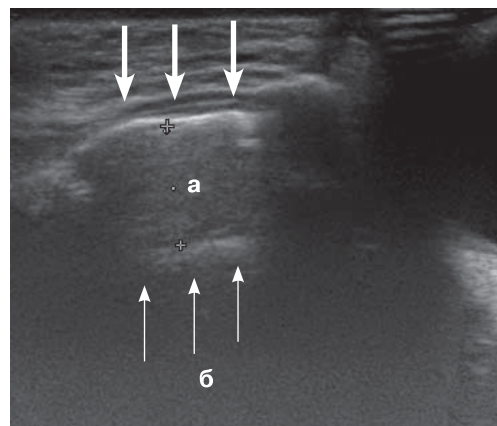


Рис. 3. Эхографическая картина верхнечелюстной пазухи при остром катаральном синусите. Сагиттальный срез.
а – утолщенная до 16 мм слизистая оболочка, **б** – воздух, тонкие стрелки – контур утолщенной слизистой оболочки, толстые стрелки – передняя стенка верхнечелюстной пазухи.

Горизонтальная линия раздела сред, которая соответствовала бы рентгенологическому понятию «уровня жидкости», при УЗИ не видна, так как ультразвуковой луч проходит параллельно этой границе, как бы не перемещался датчик. Следовательно, о количестве экссудата в полости приходится судить по протяженности визуализации задней стенки, которая и соответствует

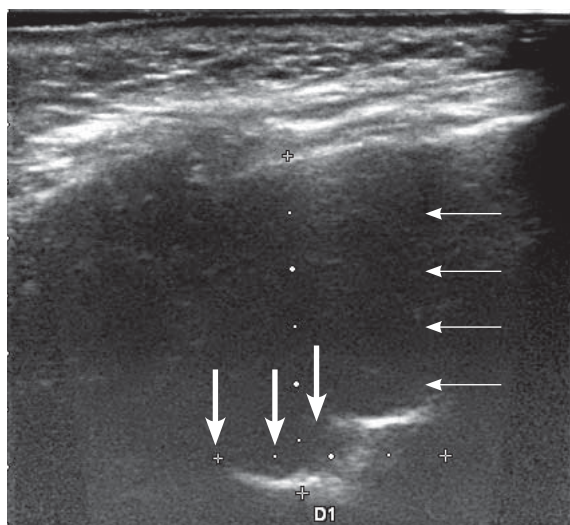


Рис. 4. Эхографическая картина верхнечелюстной пазухи при остром экссудативном синусите. Сакиттальный срез. Тонкие стрелки – граница раздела воздух/жидкость, толстые стрелки – задняя стенка верхнечелюстной пазухи.

уровню жидкости в пазухе (рис. 4). Важной деталью УЗИ является правильное положение головы пациента, она не должна быть отклонена назад, так как в этом случае имеющийся в пазухе секрет перемещается к задней стенке, между передней стенкой и секретом появляется воздушная прослойка, создающая условия для ложноотрицательного результата.

При исследовании в динамике на фоне лечения по мере уменьшения количества экссудата в пазухе уменьшается протяженность визуализации задней стенки, вплоть до ее полного исчезновения, что соответствует восстановлению пневматизации.

Киста в верхнечелюстной пазухе визуализируется в виде округлого эхонегативного образования с гомогенным содержимым. Задняя стенка кисты видна в виде гиперэхогенной линии, имеющей кривизну, в отличие от дистального контура утолщенной слизистой оболочки, повторяющего рельеф передней стенки пазухи (рис. 5).

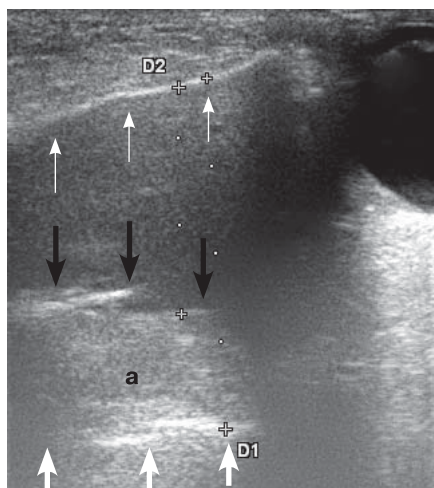


Рис. 5. Эхографическая картина кисты верхнечелюстной пазухи. Сакиттальный срез. а – утолщенная слизистая оболочка, тонкие стрелки – передняя стенка кисты, сливающаяся с передней стенкой верхнечелюстной пазухи, толстые стрелки – задняя стенка кисты, полые стрелки – задняя стенка верхнечелюстной пазухи.



Рис. 6. Эхографическая картина верхнечелюстной пазухи при остром экссудативном одонтогенном синусите. Сакиттальный срез. Толстые стрелки – задняя стенка верхнечелюстной пазухи, полая стрелка – пломбировочный материал.

Неоднородное содержимое пазухи, когда на фоне утолщенной слизистой или экссудата визуализируются сгруппированные или разрозненные гиперэхогенные включения, не исчезающие при повторных исследованиях, является показанием для проведения в последующем компьютерной томографии для исключения полипоза или наличия инородных тел (пломбировочного материала), нередко являющихся этиологическим фактором развития синусита (рис. 6).

Заключение

Ультразвуковое исследование верхнечелюстных пазух в режиме серой шкалы является информативным методом первичного выявления и мониторинга консервативного лечения синусита, дает важную клиническую информацию и должно использоваться в качестве альтернативного метода диагностики при наличии противопоказаний к рентгенологическим методам исследования.

Литература

1. Гуров А.В., Закариева А.Н. // *Consilium medicum*. – 2010. Vol. 12. №3. – P. 31.
2. Шиленкова В.В., Козлов В.С., Бырихина В.В. // *Двухмерная ультразвуковая диагностика околоносовых пазух* // Учебное пособие. Ярославль, 2006.
3. Dobson M.J., Fields J., Woodford T.A. // *Clin. Radiol*. – 1996. №51. – P. 170-172.
4. Puhakka T., Heikkinen T., Makela M.J. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2000. – Vol. 126. – 1482-1486 p.
5. Revonta M. // *Abstracts of ERS and ISIAN. Tampere. Finland. June 11-15*. – 2006. – P. 139-140.

Изучение кровотока в сосудах брюшной полости при язвенной болезни желудка

С.Г. Бурков¹, Л.В. Букова², Е.М. Майорова²

¹ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Поликлиника № 2» УД Президента РФ

Изучено клиническое значение показателей кровотока в сосудах брюшной полости при язвенной болезни желудка. Установлено, что при обострении язвенной болезни наблюдается усиленный приток крови по чревному стволу, селезеночной, верхнебрыжеечной артериям, а в общей печеночной артерии - его снижение. В тех случаях, когда объемный кровоток в общей печеночной артерии и воротной вене не изменяется в процессе рубцевания язвенного дефекта, обострение заболевания наблюдается в ближайшие 6 мес. Полученные данные могут быть использованы как прогностически значимый критерий возможного обострения язвенного процесса в ближайшие 6 мес.

Ключевые слова: гемодинамика, доплерография, сосуды брюшной полости, язвенная болезнь.

Clinical importance of bloodflow parameters in abdominal vessels in patients with stomach ulcers has been assessed in the present study. It has been found out that in ulcer disease aggravation one can see an increased blood flow in the celiac trunk, in the splenic and upper mesenteric arteries while in the common hepatic artery there is a blood flow decrease. If there are no changes in bloodflow volume in the common hepatic artery and in the portal vein during ulcer defect healing, one can expect ulcer disease aggravation in the nearest 6 months. These findings may be used as a prognostically important criterion for predicting a possible aggravation of ulcerative process in the nearest 6 months.

Key words: hemodynamics, dopplerography, vessels of abdominal cavity, ulcer disease.

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем современности, поскольку, по расчетам эпидемиологов, в мире ей страдают до 10% населения. В нашей стране к концу XX века заболеваемость достигла 157,6 на 100 000 населения [1].

Согласно классической теории «весов», в основе патогенеза ЯБ лежит нарушение равновесия между воздействием агрессивных факторов и защитными механизмами, обеспечивающими целостность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В разное время в разных странах были предложены различные теории патогенеза ЯБ: сосудистая (Virchow R., 1852), пептическая (Bernard Cl., 1856; Quincke H., 1882); механическая (Aschoff L., 1912); нервно-рефлекторная (Rossle R., 1913); воспалительная или гастритическая (Konjetzny G., 1923); психосоматическая (Alexander F., 1934); нервно-трофическая (Сперанский А.Д., 1935); кортико-висцеральная (Быков К.М. и Курцин И.Т., 1949); нарушения защитного слизисто-бикарбонатного барьера (Hollander F., 1954); нейрогормональная (Bojanowicz K., 1963), инфекционная (без конкретизации микроба-возбудителя).

С момента обнаружения микроорганизма хеликобактер пилори в 1983 г. J. Warren и В. Mashall практически полностью изменился взгляд на этиологию болезни. Было доказано, что хеликобактер существенно усиливает факторы агрессии, снижает факторы защиты слизистой оболочки, при этом нарушается целостность эпителиального покрова с образованием микродефектов, повреждается эндотелий мелких сосудов, что ухудшает микроциркуляцию и трофику и в итоге приводит к формированию язвенного дефекта. В настоящее время это полиэтиологическое заболевание расценивается (в 85–90 % случаев) как следствие инфицирования хеликобактер пилори.

Как сказано выше, впервые на органические изменения сосудистой системы как первопричину развития язвенного дефекта желудка указал Вирхов в 1852 г. Сегодня

эта теория представляет исторический интерес, однако главное ее звено — заинтересованность сосудистой системы в язвообразовании — отрицать нельзя.

Согласно классическим представлениям, процессы ulcerогенеза, хронизация образовавшихся язв и их рецидивирование тесно связаны с недостаточностью кровоснабжения гастродуоденальной зоны, нарушениями гемодинамики сосудов брюшной полости, микроциркуляции в стенке желудка, а следовательно, трофики пораженных тканей. Все энергоемкие процессы в слизистой оболочке, включая ее восстановление, физиологическую и репаративную регенерацию эпителиальных и железистых клеток, может обеспечить лишь адекватное потребностям кровоснабжение.

Логично предположить, что при ЯБ закономерно нарушается не только микроциркуляция, но и регионарный кровоток, поэтому их изучение в процессе лечения представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

Достижением последних лет явились внедрение в практику новейшей ультразвуковой аппаратуры, совместившей стандартную эхографию и доплерографию, разработка новых методологических приемов обследования сосудов брюшной полости [2–5], позволивших изучать кровоток во всех крупных и мелких сосудах артериовенозного русла. Эти обстоятельства радикально повысили возможности диагностики сосудистых нарушений, сопровождающих заболевания гастродуоденальной зоны.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гемодинамики сосудов брюшной полости у пациентов, страдающих ЯБ желудка, в зависимости от фазы заболевания.

Комплексное обследование, включавшее в себя, помимо анализа жалоб и осмотра, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией, эхографию с доплерографией, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови), проведено 45 пациентам (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 32 до 70 лет (средний возраст $54,2 \pm 3,4$ года), страдавшим ЯБ же-

лудка. Исследования проводили в острую фазу, стадии красного и белого рубца, через 6 мес после рубцевания язвы. В контрольную группу включено 20 здоровых лиц того же возраста без указаний на ЯБ в анамнезе. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили 20 человек в возрасте до 40 лет, 2-ю — 25 пациентов в возрасте от 41 до 70 лет.

ЭГДС и УЗИ выполняли строго натошак, по общепринятой методике.

После стандартного обследования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки приступали к изучению гемодинамических показателей (на современном ультразвуковом приборе с использованием конвексного датчика 3,5 МГц, частотного фильтра 100 Гц при доплеровском угле сканирования менее 60°) в воротной и селезеночной венах, чревном стволе, селезеночной, общей печеночной и верхнебрыжеечной артериях.

Измеряли внутренний диаметр сосуда, линейные скорости кровотока в венах, пиковую систолическую и конечную диастолическую скорости в артериях, рассчитывали индекс резистентности (ИР), определяли объемные скорости кровотока.

Из имевших место клинических симптомов основным был болевой абдоминальный симптом. Анализ интенсивности боли показал, что у лиц с острыми язвенными поражениями желудка преобладали умеренные боли, которые имели место у 21 пациента (46,7%), слабой и сильной выраженности болевые ощущения встречались у 15 (33,3%) и 9 (20%) больных соответственно (рис. 1).

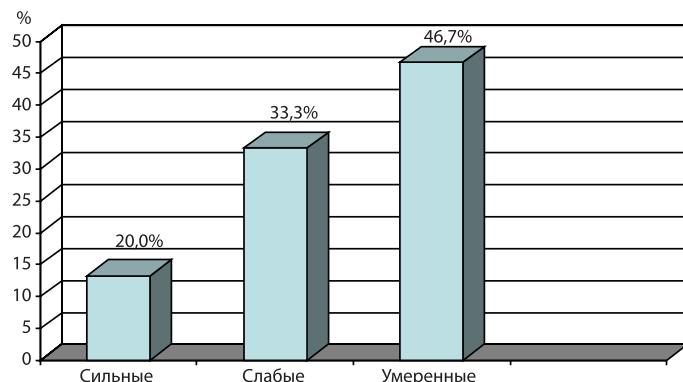


Рис. 1. Интенсивность абдоминальных болей.

Полученные результаты дуплексного сканирования сосудов брюшной полости свидетельствуют о том, что в острую фазу ЯБ имело место достоверное увеличение диаметра и объемного кровотока в чревном стволе как в 1-й — до 874,9 мл/мин, так и во 2-й группе пациентов — до 836,2 мл/мин (рис. 2); в селезеночной артерии — до 427,4 и 385,3 мл/мин соответственно (рис. 3); верхней брыжеечной артерии (рис. 5) — до 467,8 мл/мин в 1-й группе и до 551,2 мл/мин во 2-й, при снижении в них ИР. Аналогичные изменения были зарегистрированы в воротной вене: увеличение объемного кровотока до 711,9 и 545 мл/мин в 1-й и 2-й группах соответственно, в селезеночной вене — до 329,8 и 272,7 мл/мин (рис. 6, 7). Это можно объяснить максимальным притоком крови к очагу поражения по сосудам, кровоснабжающим желудок, к началу процесса рубцевания.

Одновременно в острую фазу язвы желудка регистрировалось уменьшение диаметра и снижение объемного кровотока в общей печеночной артерии (в 1-й груп-

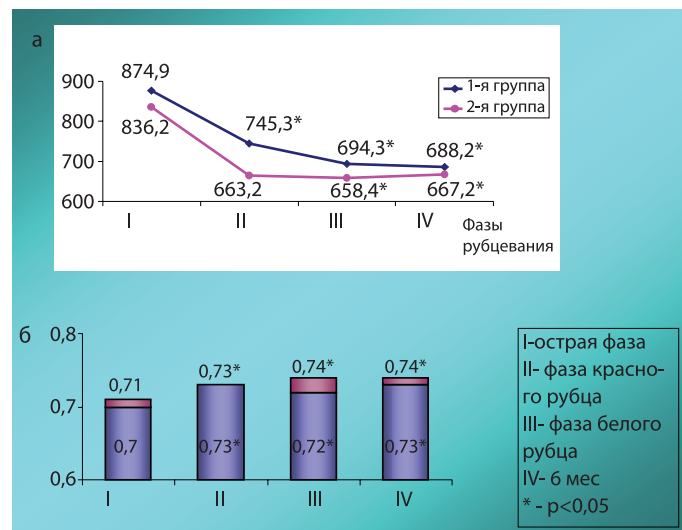


Рис. 2. Гемодинамика в чревном стволе в различные фазы рубцевания.

а — объемный кровоток, мл/мин; б — индекс резистентности.

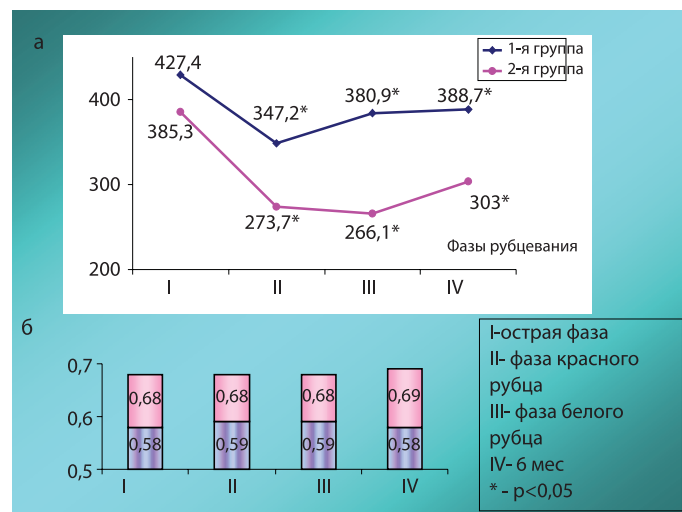


Рис. 3. Гемодинамика в селезеночной артерии в различные фазы рубцевания.

а — объемный кровоток, мл/мин; б — индекс резистентности.

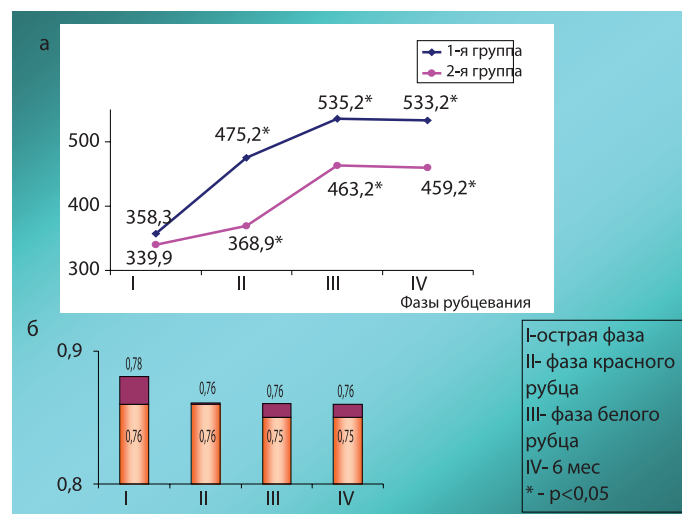


Рис. 4. Гемодинамика в общей печеночной артерии в различные фазы рубцевания.

а — объемный кровоток, мл/мин; б — индекс резистентности.

пе больных до 358,3 мл/мин, во 2-й — до 339,9 мл/мин, при увеличении ИР (рис. 4).

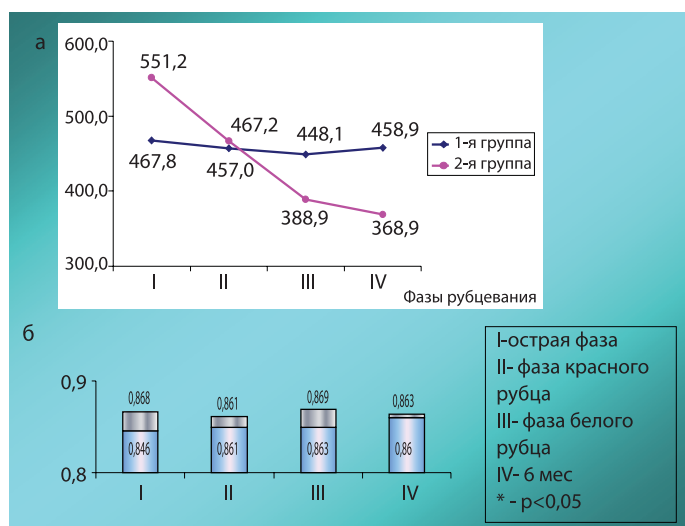


Рис. 5. Гемодинамика в верхней брыжеечной артерии в различные фазы рубцевания.
а – объемный кровоток, мл/мин; б – индекс резистентности

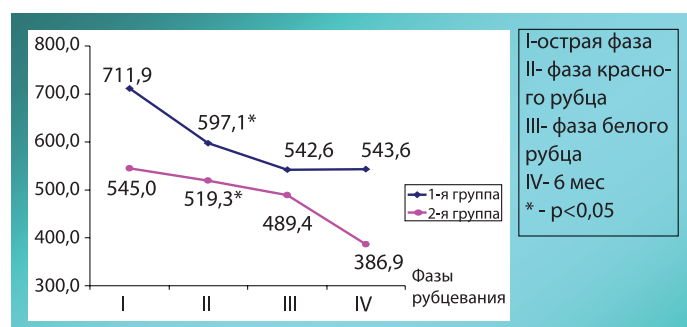


Рис. 6. Динамика объемного кровотока в воротной вене в различные фазы рубцевания.

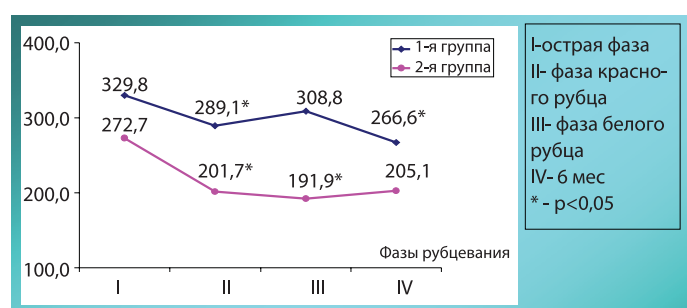


Рис. 7. Динамика объемного кровотока (в мл/мин) в селезеночной вене в различные фазы рубцевания.

При анализе клинических проявлений ЯБ в острой стадии установлено, что у 21 (46,7 %) больного имели место умеренные боли, слабовыраженные наблюдались у 15 (33,3 %), а сильные боли отмечали 9 (20 %) пациентов (см. рис. 1).

По мере стихания воспалительного процесса, на фоне проводимой противовоспалительной терапии, в стадии красного рубца имело место уменьшение диаметра и объемного кровотока в чревном стволе — до 745,3 мл/мин у пациентов 1-й группы, в возрасте старше 45 лет до 663,2 мл/мин; в селезеночной артерии — до 347,2 мл/мин в 1-й группе и до 273,7 мл/мин во 2-й группе; в верхней брыжеечной артерии — до 467,2 мл/мин в 1-й возрастной группе и до 457 мл/мин во 2-й группе, при увеличении ИР.

Аналогичные изменения были зарегистрированы в воротной вене — снижение объемного кровотока до 597,1

и 519,3 мл/мин в 1-й и 2-й группах соответственно и селезеночной вене — до 289,1 и 201,7 мл/мин.

Уменьшение диаметра и объемного кровотока в воротной и селезеночной венах происходило параллельно с увеличением диаметра и объемного кровотока в общей печеночной артерии — до 475,2 мл/мин в 1-й группе и 368,9 мл/мин во 2-й группе, при снижении ИР.

При анализе клинических проявлений ЯБ в стадии красного рубца отмечено, что у 12 (26,7 %) больных сохранялись умеренные боли, а слабой интенсивности — у 8 (17,8 %).

В стадии белого рубца в чревном стволе отмечалось уменьшение объемного кровотока до 694,3 мл/мин у пациентов до 45 лет и до 658,4 мл/мин старше 45 лет. В селезеночной артерии объемный кровоток снизился до 380,9 мл/мин в 1-й группе и до 266,1 мл/мин во 2-й группе; в верхней брыжеечной артерии — до 448,1 мл/мин в 1-й группе и до 388,9 мл/мин у пациентов 2-й возрастной группы, при увеличении ИР.

Аналогичные изменения были зарегистрированы в воротной вене — снижение объемного кровотока до 542,6 и 489,4 мл/мин в 1-й и 2-й группах соответственно, в селезеночной вене — до 308,8 и 191,9 мл/мин.

В общей печеночной артерии наблюдалось увеличение диаметра и объемного кровотока — до 535,2 мл/мин в 1-й группе и 463,2 мл/мин во 2-й группе при снижении ИР.

При анализе клинических проявлений ЯБ в стадии белого рубца отмечено, что умеренные боли сохранялись у 8 (17,8 %) больных.

Через 6 мес после рубцевания язвы зарегистрировано дальнейшее уменьшение диаметра и объемного кровотока в чревном стволе — до 745,3 мл/мин у более молодых пациентов, до 663,2 мл/мин у больных в возрасте старше 45 лет; в селезеночной артерии — до 347,2 мл/мин в 1-й группе и 273,7 мл/мин во 2-й группе; в верхней брыжеечной артерии — до 467,2 мл/мин в 1-й возрастной группе и до 457 мл/мин во 2-й группе, при увеличении ИР.

Аналогичные изменения были зарегистрированы в воротной вене — снижение объемного кровотока до 597,1 и 519,3 мл/мин в 1-й и 2-й группах соответственно и селезеночной вене — до 289,1 и 201,7 мл/мин.

Уменьшение диаметра и объемного кровотока в воротной и селезеночной венах происходило параллельно с увеличением диаметра и объемного кровотока в общей печеночной артерии — до 475,2 мл/мин в 1-й группе и 368,9 мл/мин во 2-й, при снижении ИР.

При анализе клинических проявлений отмечено, что через 6 мес после рубцевания язвы у 4 (8,9 %) больных в возрасте старше 45 лет сохранялись умеренные боли.

Через 6 мес после рубцевания язвы зарегистрировано дальнейшее уменьшение (или стабилизация) диаметра и объемного кровотока по сравнению с аналогичными показателями в фазе белого рубца в чревном стволе, селезеночной и верхней брыжеечной артериях, воротной и селезеночной венах, при увеличении диаметра и объемного кровотока в общей печеночной артерии, что свидетельствовало о завершении процесса регенерации тканей (о полном рубцевании язвенного дефекта), отсутствии очага воспаления.

Во 2-й группе пациентов (старше 45 лет) зарегистрировано снижение реакции кровотока в исследуемых сосудах по сравнению с 1-й группой, которое выражалось

в наименьшем изменении диаметра и объемного кровотока в фазах рубцевания, обусловленном, по-видимому, возрастными (атеросклеротическими) изменениями сосудов брюшной полости.

Результаты дуплексного сканирования сосудов брюшной полости показали, что в острую фазу ЯБ отмечается достоверное увеличение диаметра и объемного кровотока при снижении ИР в чревном стволе, селезеночной и верхнебрыжеечной артериях, а также в воротной и селезеночной венах (см. рис. 2-7), что можно объяснить максимальным притоком крови к очагу воспаления по сосудам, кровоснабжающим желудок. Одновременно регистрировалось снижение диаметра и объемного кровотока, увеличение ИР в общей печеночной артерии.

В фазах рубцевания (т.е. при стихании воспалительного процесса) имело место уменьшение диаметра и объемного кровотока, увеличение ИР в чревном стволе, селезеночной и верхней брыжеечной артериях; уменьшение диаметра и объемного кровотока в воротной и селезеночной венах (см. рис. 1-6), увеличение диаметра, объемного кровотока и, наоборот, уменьшение ИР в общей печеночной артерии.

Анализ результатов сопоставления клинических проявлений ЯБ с результатами гемодинамики в исследуемых сосудах показал, что на фоне проводимой противоязвенной терапии уже в фазу красного рубца у 80 % больных уменьшается или полностью исчезает абдоминальная боль, однако показатели гемодинамики остаются измененными. И только в фазу белого рубца (через 4 нед) сильные боли прекращаются, лишь у 8,9 % пациентов сохраняются умеренные боли. Одновременно при доплерографическом исследовании отмечается начало стабилизации гемодинамических показателей в исследуемых сосудах. Только начало стабилизации гемодинамики, а не уменьшение или исчезновение (отсутствие) клинических проявлений можно считать началом процесса рубцевания. Стабильность гемодинамических показателей в сосудах брюшной полости совпадает с окончательным рубцеванием язвы, подтвержденным эндоскопически, что может быть использовано в качестве дополнительного признака полного рубцевания язвенного дефекта, наступления ремиссии ЯБ.

Важно отметить, что у 4 (8,9 %) больных сохранились умеренные боли, одновременно объемный кровоток не изменялся в процессе рубцевания язвенного дефекта по сравнению с острой фазой в общей печеночной артерии и воротной вене на фоне проводившегося стандартного лечения (10-дневный курс эрадикационной терапии + прием ингибитора протонной помпы в течение 4 нед).

В данной группе больных обострение ЯБ наблюдалось в ближайшие 6 мес. Полученные результаты изменений показателей гемодинамики могут быть использованы как прогностически значимый критерий возможного обострения язвенного процесса в ближайшие 6 мес.

Необходимо учитывать тот факт, что боль была более выражена у больных с максимальными изменениями гемодинамики, а у пациентов с отсутствием гемодинамических изменений болевой симптом не наблюдался.

Анализ параметров гемодинамики у больных ЯБ с часто рецидивирующим течением показал, что если в период ремиссии сохраняется уменьшение диаметра и снижение объемного кровотока в общей печеночной артерии, увеличение диаметра и объемного кровотока в воротной вене, то в ближайшие 6 мес происходит очередное обострение заболевания. Из этого следует вывод о необходимости продолжения назначенного (проводимого) лечения до стабильной реакции кровотока (гемодинамики) в сосудах брюшной полости (общая печеночная артерия, воротная вена).

Таким образом, при обострении ЯБ, формировании язвенного дефекта наблюдается усиленный приток крови по чревному стволу, селезеночной, верхнебрыжеечной артериям, а в общей печеночной артерии имеет место снижение реакции кровотока; в воротной и селезеночной венах, наоборот, его увеличение. Все это указывает на реакцию макроорганизма на инициацию язвенного дефекта, выражающуюся в усиленном притоке крови к очагу поражения с целью восстановления трофики слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. Для практикующих врачей // Под общей ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
2. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. М.: ВИДАР, 1999. 15 с.
3. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря и их сосудов. М.: Издательский дом ВИДАР-М, 2000. 152 с.
4. Кунцевич Г.И., Белолпатко Е.А. Цветовое доплерографическое картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю.М., Труханова А.И. - М.: Видар., 1998. С. 297-329.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 1998. 288 с.

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов с хроническим миелолейкозом

М.И. Савельева^{1,4}, О.С. Самойлова², И.Н. Самарина³, Н.Е. Кашеева², Н.Н. Еременко⁴

¹ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ,

²Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко,

³МУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Дзержинск,

⁴ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

В статье показано, что исследование концентрации иматиниба у 93 пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, получающих лечение данным препаратом в рутинной клинической практике за период 2006–2010 гг., может быть дополнительным критерием прогнозирования эффективности терапии. Всем пациентам, участвующим в исследовании проводили цитогенетический анализ костного мозга, а пациентам, достигнувшим полного цитогенетического ответа (ПЦО), – молекулярно-биологические исследования (в соответствии с критериями ELN 2006\2009). Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Общий уровень ПЦО и БМО (большого молекулярного ответа) значительно различались среди данных групп (Q1, Q2-3 и Q4). Различия главным образом заключались в более низкой частоте ответов у пациентов в первом квартале (Q1 vs Q2-Q4: ПЦО, $p=0,005$; БМО, $p=0,008$). Уровень значений концентрации иматиниба в плазме был также значительно выше у пациентов, которые достигли ПЦО ($n=54$), чем у тех, кто не имел ПЦО ($n=15$): 1009 ± 544 vs 812 ± 409 нг/мл соответственно ($p=0,01$). Таким образом, достижение оптимальных значений концентрации иматиниба в плазме крови достоверно улучшает ответ на терапию и, следовательно, приводит к лучшей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназы, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

The studies performed have shown that Imatinib concentrations in 93 patients with chronic myeloleukemia, who were prescribed the preparation in the polyclinic unit from 2006 till 2010, may be an additional criterion for prognosing the effectiveness of treatment. All patients who participated in the study had a cytogenic analysis of bone marrow and patients who had a complete cytogenic response (CCR) had a molecular-biologic examination (according to ELN 2006\2009). High-performance liquid chromatography (HPLC) was done to have therapeutic drug monitoring. A common level of CCR and LMR (large molecular response) was considerably different in the discussed groups (Q1, Q2-3 and Q4). This difference lied mostly in lower response frequency in patients in the first quartile (Q1 vs Q2-Q4: CCR, $p=0.005$; LMR, $p=0.008$). Imatinib concentration in plasma was also higher in patients with CCR ($n=54$) that in those who had no CCR ($n=15$): 1009 ± 544 ng/ml vs 812 ± 409 ng/ml, correspondingly ($p=0.01$). Thus, optimal levels of Imatinib concentration in blood plasma reliably improve patients' reaction to the prescribed therapy and consequently lead to better survival in such patients.

Key words: chronic myeloleukemia, Imatinib, tirozinkinase inhibitors, complete cytogenic response, large molecular response, high-performance liquid chromatography.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – первое клональное миелопролиферативное заболевание, при котором была выявлена генетическая поломка, приводящая к его развитию, реципрокная транслокация $t(9;22)(q34;q11.2)$, в результате которой на деривате 22-й хромосомы образуется сливной ген BCR-ABL, продуктом экспрессии которого является аномальный белок bcr-abl p210, обладающий высокой тирозинкиназной активностью [1]. Результаты длительного наблюдения за большой когортой больных ХМЛ свидетельствуют, что за последние 10 лет благодаря внедрению современных методов антитирозинкиназной терапии существенно увеличилась общая выживаемость больных. Шестилетняя общая выживаемость составила 91% для пациентов, начавших лечение ингибиторами тирозинкиназ в ранней хронической фазе. Девятилетняя общая выживаемость составила 78% для больных, начавших лечение ингибиторами тирозинкиназ в поздней хронической фазе [1]. Раннее достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) является основным благоприятным прогностическим фактором, влияющим на результаты долговременной терапии.

Иматиниб является общепринятым стандартом терапии первой линии для пациентов, страдающих хронической фазой ХМЛ, на основании международного рандомизированного исследования IRIS, где сравнивалась

эффективность и безопасность иматиниба с предшествующим стандартом терапии – интерфероном- α в комплексе с цитарабином [7]. У пациентов с хронической фазой ХМЛ наблюдались хорошая переносимость и высокий уровень ПЦО (87% случаев) и большого молекулярного ответа (БМО) (39%) [6]. Последующее 7-летнее наблюдение и анализ результатов исследования показали высокий уровень выживаемости среди пациентов, получающих терапию иматинибом: бессобытийная выживаемость составила 81%, безрецидивная выживаемость – 93% и общая выживаемость – 86% [7].

Однако при высокой эффективности иматиниба у некоторых пациентов с ХМЛ имеют место случаи неудачи терапии или субоптимального ответа на лечение [3]. Внутриклеточные механизмы развития резистентности к иматинибу (мутации киназного домена BCR-ABL) установлены. Изменение фармакокинетики препарата – новая причина несоответствующего ответа на терапию иматинибом [8,9,11]. Низкий минимальный уровень концентрации иматиниба в плазме может быть причиной отсутствия и/или сохранения цитогенетического и молекулярного ответов [8,9,11], высокая концентрация препарата может привести к возникновению побочных реакций.

Таким образом, контроль за уровнем плазменной концентрации иматиниба может использоваться в кли-

нической практике для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с ХМЛ.

Целью исследования было повышение эффективности лечения ингибитором тирозинкиназы — иматинибом под контролем его плазменной концентрации у пациентов с ХМЛ в хронической фазе.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе НОКБ им. Семашко (Нижний Новгород) и на базе МУЗ «БСМП» (Дзержинск) в 2006–2010 гг. Проведение настоящего исследования одобрено локальными этическими комитетами, все пациенты были информированы о проведении исследования и выразили свое согласие в письменной форме.

Под наблюдением находились 93 пациента обоего пола (38 мужчин - 40,86 % и 55 женщин - 59,14%) в возрасте от 23 до 80 лет (медиана возраста - 52,43 года) с установленным диагнозом ХМЛ (С 92.1 по МКБ-10), проживающие в Нижегородской области. Диагноз ХМЛ верифицирован цитогенетическим исследованием костного мозга (обнаружением Ph-хромосомы как минимум в 20 метафазах) у 100% пациентов и у ряда пациентов подтвержден выявлением при молекулярно-биологическом исследовании крови патологического транскрипта bcr-abl. Длительность заболевания ХМЛ у исследуемых пациентов составляла от 12 до 189 мес (15 лет). Средняя длительность заболевания на момент исследования составляла 63,93 мес. От момента установления диагноза до назначения иматиниба прошло у разных пациентов от 0 (препарат назначен сразу же после верификации диагноза) до 121 мес. Медиана времени от установления диагноза до начала терапии иматинибом — 15,35 мес. 78 пациентов (83,87%) до начала терапии иматинибом получали другие химиопрепараты — миелосан, гидроксикарбамид, интерфероны, химиотерапию (малые дозы цитозара, протокол «7+3»: цитозар + рубомицин). 15 человек (16,13%) до терапии иматинибом не получали никакого химиотерапевтического лечения.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, проводили цитогенетический анализ костного мозга, а пациентам, достигнувшему ПЦО, — молекулярно-биологические исследования (в соответствии с критериями ELN 2006). Исследования проводили в НОКБ им. Н. А. Семашко (Нижний Новгород).

В работе использовали модифицированный метод культивирования клеток костного мозга в течение 20–24 ч [2]. Костный мозг (1–2 мл), полученный у больных при стерильной пункции, помещали в стерильную центрифужную пробирку, содержащую 4 мл среды RPMI1640 с глутамином, дополненной 20% эмбриональной телячьей сыворотки и гепарином из расчета 10 ЕД/мл. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 об/мин удаляли супернатант, осадок ресуспендировали в 5 мл среды RPMI1640 и производили подсчет числа ядерных клеток в 1 мл суспензии (в камере Горяева). В стерильные флаконы для культивирования вносили материал из расчета $(1-2) \cdot 10^6$ клеток на 1 мл среды RPMI1640, дополненной 20% эмбриональной телячьей сыворотки и 800 мкл L-глутамин (при общем объеме культуральной смеси 10 мл). Колхицин вносили во время постановки культуры в конечной концентрации 0,03 мкг на 1 мл полной культуральной среды. Клетки костного мозга культивировали в течение 20–24 ч в термостате при 37°C. Полученный материал переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 1000

об/мин. После удаления надосадочной жидкости клеточную суспензию обрабатывали гипотоническим раствором хлорида калия (0,55%) в течение 35 мин при 37°C. Воздействие гипотонического раствора останавливали внесением 200 мкл 5% уксусной кислоты. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 об/мин материал подвергали 4-кратной фиксации охлажденным фиксатором при температуре 4°C (первая фиксация — 30 мин, далее — по 10 мин). В качестве фиксатора использовали смесь этилового спирта 96° и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1. Полученную суспензию клеток наносили на холодные влажные обезжиренные предметные стекла, которые затем выдерживали 5 мин над кипящей водяной баней и 1 сут в термостате при 65°C. Дифференциальное окрашивание проводили по методу GTG (дифференциальная G-окраска). Для этого стекла обрабатывали 0,25% раствором трипсина. Затем препараты в течение 5 мин окрашивали красителем Гимзы, разведенным на фосфатном буфере (pH 6,8). Препараты анализировали с учетом рекомендаций Международной классификации хромосом (ISCN, 2005). В каждом наблюдении исследовали по возможности 20 метафаз и более. Цитогенетический ответ (ЦО) оценивали по содержанию Ph-положительных клеток в пунктате костного мозга согласно действующим критериям. При этом выделяли ПЦО — 0% Ph-положительных клеток; частичный ЦО — 1–35% Ph-положительных клеток; минимальный ЦО — 36–95% Ph-положительных клеток; отсутствие ЦО — больше 95% Ph-положительных клеток.

Молекулярные исследования проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Лейкоз Квант М-bcr-FRT» для выявления и количественного определения мРНК химерного гена bcr-abl (вариант М-bcr) и мРНК гена abl в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени предприятие-изготовитель ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, прибор «iQ5» («Bio-Rad», США).

Всем пациентам после назначения иматиниба одномоментно (2011 г.) проводили исследование по определению концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС). Фармакокинетическое исследование было проведено в лаборатории медицинской генетики ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России (Ростов-на-Дону).

Статистическую обработку данных проводили с использованием ПК Pentium IV (операционная система MICROSOFT WINDOWS XP) и пакета прикладных программ Statistica. Сравнение проводилось с использованием метода определения средних значений, сравнение результатов — с применением критерия Стьюдента. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На момент проведения настоящего исследования (2011 г.) ПЦО без БМО был получен у 13 человек (18,57%), БМО — у 42 (60%), у 15 человек (21,42%) пациентов отсутствовал ПЦО. Согласно рекомендациям ELN 2006, 2009, цитогенетический мониторинг проводился через 6 мес терапии, далее 1 раз в 6 мес до достижения ПЦО, далее — 1 раз в 12 мес и молекулярно-биологический мониторинг проводился 1 раз в 3 мес после достижения ПЦО от начала

Таблица 1

Определение ЦГО через 6, 12, 18 мес от начала терапии иматинибом у исследуемых пациентов

Результат	Определение ЦГО			
	через 6 мес	через 12 мес	через 18 мес	через 24 мес
Оптимальные ответы	52 (55,91%)	58 (62,36%)	56 (60,22%)	56 (60,22%)
Субоптимальные ответы	5 (5,38%)	5 (5,38%)	6 (6,45%)	3 (3,22%)
Неудачи в терапии	у 36 (38,71%)	29 (31,26%)	23 (24,73%)	15 (16,13%)
Оценка не проведена (рано)	-	1 (1,08%)	8 (8,6%)	19 (20,43%)

терапии исследуемым препаратом. Изначально всем пациентам иматиниб был назначен в дозе 400 мг (в соответствии с утвержденной инструкцией на препарат). Далее из-за отсутствия должных значений ЦГО к 6, 12, 18 мес терапии дозы препарата были увеличены до 600 или 800 мг (с 2006 г. в соответствии с критериями ELN2006 и с 2010 г. в соответствии с критериями ELN2009).

На момент проведения исследования концентрации иматиниба в сыворотке крови (2011 г.) доза принимаемого препарата составляла 300 мг у 3 человек (3,22%), 400 мг у 50 человек (53,77%), 600 мг у 30 человек (32,25%), 800 мг у 10 человек (10,75%). Состояние расценивалось как удовлетворительное у 68 пациентов (74%), жалоб активно не предъявляли более 80 человек (86,01%) от общего количества пациентов, включенных в исследование. При объективном осмотре во время исследования размеры печени были нормальными у подавляющего числа пациентов (82 человека - 88,17%), в то время как на момент постановки диагноза — лишь у 46 человек (49,46%). Нормализация размеров селезенки - важнейший критерий эффективности терапии пациентов с ХМЛ: на момент исследования нормальные размеры наблюдались у большинства пациентов. Лабораторные показатели гемограммы имели отчетливую положительную динамику: так, анемия различной степени тяжести регистрировалась лишь у 24 (25,81%) пациентов, в то время как в дебюте заболевания — у 47 человек (51,9%). Тромбоцитоза более $600 \cdot 10^9/\text{л}$ на фоне терапии иматинибом не выявлено. Важнейшим и наиболее показательным параметром эффективности терапии уже с первых дней лечения является уровень лейкоцитов периферической крови. На фоне терапии иматинибом уровень лейкоцитов периферической крови нормализовался у подавляющего большинства пациентов, лейкоцитарная формула не содержала незрелых клеток ни у одного из 93 пациентов. Согласно рекомендациям ELN 2006, 2009, цитогенетический и молекулярно-биологический мониторинг проводили через 6, 12, 18 мес от начала терапии иматинибом.

Таким образом, через 6, 12, 18 и 24 мес от начала терапии иматинибом у исследуемых пациентов отмечалась отчетливая положительная тенденция к увеличению доли оптимальных ответов (55,91% - через 6 мес, 62,36% - через 12 мес, 60,22% - через 18 мес) и уменьшению случаев неудачи терапии (38,71% - через 6 мес, 31,26% - через 12 мес, 24,73% - через 18 мес и 16,13% - через 24 мес) по мере пролонгации терапии. Некоторое уменьшение процента оптимального ответа к 24 мес терапии можно объяснить уменьшением общего количества обследованных пациентов на этот период времени (19 пациентов принимали препарат менее 24 мес). Можно ожидать увеличение процента оптимальных ответов за счет оптимальных ответов у этих 19 пациентов при достижении ими длительности лечения 24 мес.

Таким образом, через 12, 18 и 24 мес от начала терапии иматинибом у наблюдавшихся пациентов была отмечена положительная тенденция к увеличению количества и процента полных молекулярных ответов и больших молекулярных ответов по мере пролонгации терапии.

Пациенты, достигшие ПЦО и БМО, принимали одинаковые среднесуточные дозы иматиниба. У 13 пациентов, не имеющих БМО, но достигших к моменту оценки ПЦО,

среднее значение уровня иматиниба в плазме составило 1326 ± 617 нг/мл и было значительно выше, чем у 15 пациентов, не достигших ПЦО (937 ± 476 нг/мл; $p=0,03$). Концентрация иматиниба у 4-х пациентов с БМО и ПЦО была также значительно выше (1457 ± 649 нг/мл), чем у 28 пациентов без БМО (1115 ± 428 нг/мл, $p<0,0001$).

Полученные нами результаты подтверждают, что более высокая плазменная концентрация иматиниба связана с высоким достижением БМО или ПЦО при приеме стандартной дозы иматиниба. Более низкая концентрация в плазме свидетельствует о неэффективности проводимой терапии. Для более детального анализа корреляции ответа на терапию иматинибом в зависимости от уровня Smin пациенты были разделены на четыре квартиля согласно концентрации иматиниба в плазме. Квартиль 1 (Q1) включал в себя пациентов с минимальными значениями концентрации иматиниба (<647 нг/мл, $n=11$), тогда как квартиль 4 (Q4) составляли пациенты с максимальными ее значениями (>2000 нг/мл, $n=7$). Средние два квартиля — 2 (Q2) и 3 (Q3) — соответствовали значениям Smin 647–1170 ($n=32$) и 1170 – 2000 ($n=20$).

Общий уровень ПЦО и БМО значительно различался среди данных групп (Q1, Q2-3 и Q4) (табл. 3). Различия главным образом заключались в более низкой частоте ответов у пациентов в Q1 (Q1 против Q2-Q4: ПЦО, $p=0,005$; БМО, $p=0,008$). Концентрации иматиниба в плазме были также значительно выше у пациентов, которые достигли ПЦО ($n=54$), чем у тех, кто не имел ПЦО ($n=15$): 1009 ± 544 и 812 ± 409 нг/мл соответственно ($p=0,01$).

На основании вышеизложенного можно сделать заключение: при достижении адекватной концентрации има-

Таблица 2

Определение БМО через 6, 12, 18 мес от начала терапии иматинибом у исследуемых пациентов

Результат	Определение БМО		
	через 12 мес	через 18 мес	через 24 мес
Полные молекулярные ответы	17 (18,28%)	27 (29,03%)	29 (31,18%)
БМО	16 (17,2%)	20 (21,5%)	18 (19,35%)
Нет ответа	53 (56,99%)	37 (39,78%)	27 (29,03%)
Оценка не проведена (рано)	7 (7,53%)	9 (9,68%)	19 (20,43%)

Таблица 3

Квартили пациентов в зависимости от концентрации иматиниба в плазме

Квартиль	Уровень концентрации, нг/мл	Количество пациентов			
		ПЦО(+)	ПЦО(-)	БМО(+)	БМО(-)
Квартиль 1 (Q ₁)	Менее 647 (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Квартиль 2 (Q ₂)	647-1170 (n=32)	29 (90,6%)	3 (9,4%)	26 (81,25%)	6 (18,75%)
Квартиль 3 (Q ₃)	1170-2000 (n=20)	13 (65,0%)	7 (35,0%)	10 (50%)	10 (50%)
Квартиль 4 (Q ₄)	Более 2000 (n=7)	7 (100%)	-	2 (28,6%)	5 (71,42%)

тиниба в плазме не менее 1000 нг/мл и поддержании ее в течение всего периода лечения пациенты могут достигнуть удовлетворительного ответа.

По данным литературы, границы «терапевтического окна» концентрации иматиниба не были точно определены. По данным европейских исследований S. Picard и соавт. [10], остаточная концентрация иматиниба в плазме >1002 нг/мл ассоциируется с достижением ПЦО. Также R.A. Larson и соавт. [5] в исследовании IRIS (фаза III) сообщили, что средняя остаточная концентрация иматиниба у пациентов, которые достигли ПЦО, составила 1009 нг/мл. На основе имеющихся данных ученые предположили, что поддержание плазменной концентрации иматиниба на уровне или выше средней популяционной концентрации 1000 нг/мл способствует достижению лучших результатов ПЦО и БМО.

Однако следует отметить, что если у одних пациентов концентрация 1000 нг/мл или выше была достигнута и поддерживалась на оптимальном уровне при использовании стандартной дозы иматиниба 400 мг/сут, то у других для достижения данного значения концентрации может потребоваться повышение дозы до 600 или 800 мг/сут. В связи с отсутствием оптимального ответа на терапию при низкой остаточной концентрации иматиниба в плазме было принято решение о повышении дозы иматиниба с 400 до 600 мг/сут с последующим проведением цитогенетического исследования и определением уровня патологического гена Bcr-Abl. Через 3-6 мес эскалации дозы повторно было проведено определение концентрации иматиниба в плазме крови, цитогенетическое исследование костного мозга, а у пациентов с Ph-0% и молекулярное исследование. В 100% случаев отмечено улучшение цитогенетических и молекулярно-биологических результатов после увеличения плазменной концентрации иматиниба.

В конечном счете, трудно установить фиксированные границы «терапевтического интервала» концентрации, поскольку, по нашим наблюдениям, у некоторых пациентов был получен хороший клинический ответ при остаточной концентрации иматиниба в крови ниже 1000 нг/мл, тогда как другие плохо отвечали на терапию, несмотря на концентрацию выше 1000 нг/мл. Вероятно, такие факторы, как индивидуальные изменения концентрации с течением времени, взаимодействия с другими лекарственными препаратами, эффект изменения дозы и прерывания лечения, оказывают влияние на конечный результат терапии. Возможно, это свидетельствует о возрастании значения других

механизмов резистентности к иматинибу, не связанных с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата. Эскалация дозы иматиниба у этих пациентов не решит проблему резистентности. В таких случаях необходимо рассматривать возможность проведения исследования мутационного статуса, наличия клональной эволюции, что объясняет следующий шаг в ходе лечения ХМЛ — перевод пациентов на вторую линию терапии ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения.

Литература

1. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 45 с.
2. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Дополнительные хромосомные aberrации у больных хроническим миелолейкозом // Гематол. и трансфузиол. — 2007. — т.52, №2. — С. 28-35.
3. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006; 108(6): 1809-1820.
4. ISCN: International System Human Cytogenetic Nomenclature (2005). Eds. Lisa G. Shaffer, Niels Tommarup. 2005.; Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia // N Engl J Med. 2002 Feb 28;346(9):645-52.
5. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F. et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111(8):4022-4028.
6. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.
7. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). Blood. 2008;112(11):76.
8. Peng B., Hayes M., Resta D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol. 2004;22(5):935-942.
9. Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005;44(9):879-894.
10. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109(8):3496-3499.
11. Wilkinson G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med. 2005;352(21):2211-2221.

Иммунотерапия в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом

В.Н. Суриков, Ю.В. Григорьева
ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

Рассмотрены вопросы применения пероральной вакцины Уро-Ваксом в лечении и профилактике хронического бактериального простатита. После комплексного урологического обследования 74 пациента с подтвержденным диагнозом хронического бактериального простатита были разделены на 2 равные группы. В основной группе пациенты в течение месяца основного лечения и трех месяцев после лечения получали препарат Уро-Ваксом, в контрольной группе пациентам проводился только основной вид лечения в течение месяца. Анализ результатов исследования показал, что в группе пациентов, получавших Уро-Ваксом, динамика уменьшения симптомов хронического простатита и воспалительных изменений в секрете предстательной железы была несколько лучше, чем в контрольной группе. Положительные изменения симптомов заболевания и отсутствие воспалительных изменений сохранялись после трехмесячного профилактического курса Уро-Ваксома, в отличие от контрольной группы. В группе приема Уро-Ваксома наблюдалась большая микробиологическая эффективность в отношении первоначального возбудителя заболевания и рецидивирования данного возбудителя в дальнейшем. Пероральная вакцина Уро-Ваксом может быть использована в комплексном лечении и профилактике хронического бактериального простатита.

Ключевые слова: Уро-Ваксом, хронический бактериальный простатит, урологические инфекции.

The article discusses application of peroral vaccine Uro-Vaks for the treatment and prophylactics of patients with chronic bacterial prostatitis. After complex urological examination 74 patients with confirmed diagnosis of chronic bacterial prostatitis were divided into two equal groups. In the main group patients had basic therapy and after that they took preparation Uro-Vaks for three months more; in the control group patients had only basic therapy for one month. After analyzing the obtained results it became evident that in patients from Uro-Vaks group dynamics of chronic prostatitis symptomatics became somewhat better than in the control group. Positive changes in the disease symptoms persisted after three-months course of treatment in the main group as compared to the controls. Uro-Vaks group has shown better microbiologic effectiveness as to the initial pathogenic agent and further recurrence rate. Peroral vaccine Uro-Vaks can be used in the complex treatment and in the prophylactics of patients with chronic bacterial prostatitis.

Key words: Uro-Vaks, chronic bacterial prostatitis, urologic infections.

Хронический простатит (ХП) является одним из самых распространенных заболеваний. По данным отечественных исследователей, ХП страдает около 1/3 мужского населения России в возрасте от 20 до 50 лет, обращающихся за медицинской помощью [1]. По влиянию на качество жизни ХП сопоставим с инфарктом миокарда, стенокардией, болезнью Крона, что обуславливает значительные психологические и социальные проблемы у мужчин трудоспособного и репродуктивного возраста [7]. Проблемы изучения этиологии, патогенеза, а также разработки эффективных методов диагностики и лечения ХП остаются актуальными для современной урологии [2]. На долю хронического бактериального простатита (ХБП) приходится 5-15% случаев заболевания [8]. ХБП характеризуется длительным, рецидивирующим течением и прогрессирующим ухудшением состояния пациентов [4]. Согласно данным различных исследований, наиболее распространенными этиологическими агентами ХБП являются такие грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae, как Escherichia coli, которые обнаруживаются в 65-80% случаев инфекций. Различные виды Serratia, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Proteus выявляются в 10-15% случаев. На долю грамположительных энтерококков приходится от 5 до 10% подтвержденных инфекций простаты [5, 9]. На сегодняшний день ХБП рассматривается большинством специалистов как воспалительное заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений. Основная роль в лечении ХБП принадлежит антибактериальным препаратам. Несмотря на преимущества антибиотиков и синтетических антибактериальных препаратов, у них есть ряд недостатков, в частности растущая с каждым годом

антибиотикорезистентность агентов-возбудителей ХБП, побочные эффекты, которые зачастую заставляют пациентов прекращать курс антибиотикотерапии. Выраженное подавление защитных свойств организма антибиотиками вызывает иммуносупрессию. Вот почему на сегодняшний день большое значение в практике лечения ХБП приобретает стимуляция собственных защитных механизмов пациента. Одним из таких иммунотерапевтических препаратов является Уро-Ваксом, который представляет собой лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов E. coli (именно этот бактериальный агент в большинстве случаев является причиной ХБП). По механизму действия Уро-Ваксом является иммуномодулятором; экспериментальными исследованиями было установлено его активирующее действие на лимфоциты и макрофаги. Кроме того, Уро-Ваксом активирует гуморальное звено иммунитета — повышается продукция иммуноглобулинов класса А и G в крови, а также специфического иммуноглобулина А в слизистой оболочке мочевыводящих путей. Таким образом, Уро-Ваксом — иммуномодулятор направленного действия, который стимулирует неспецифический и специфический иммунный ответ слизистой мочевыводящих путей, усиливая естественную защиту против микробного агента [10]. Активизация гуморального и клеточного звеньев иммунитета приводит к уменьшению частоты рецидивов заболевания и снижению уровня иммуносупрессии, вызванной сопутствующей антибиотикотерапией. Препарат Уро-Ваксом выпускается в капсулах, каждая из которых содержит 6 мг стандартизированных иммуностимулирующих фракций (производитель — OM PHARMA, Швейцария). Проведенные зарубежные и отечественные исследования доказали высокую эффективность и безопасность

применения препарата в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин и детей. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов, препарат Уро-Ваксом рекомендован для профилактики и лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин [11]. Клинические исследования эффективности применения препарата Уро-Ваксом при инфекциях мочевыводящих путей у мужчин практически не проводились. В отечественной литературе мы обнаружили исследование, в котором было доказано достоверное повышение эффективности лечения больных ХП с применением препарата Уро-Ваксом, как по субъективным (динамика симптомов по шкале NIH-CPSI), так и по лабораторным данным (динамика числа лейкоцитов в секрете предстательной железы – СПЖ) [3]. В течение нескольких последних лет препарат Уро-Ваксом отсутствовал в Российской Федерации и не использовался российскими врачами. В начале 2011 г. препарат Уро-Ваксом при участии компании Астелас Фарма Юрон Б.В. вновь появился на отечественном фармацевтическом рынке.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Уро-Ваксом как в комплексном лечении больных ХБП, так и при профилактическом приеме препарата после основного курса лечения.

Материалы и методы

Рандомизированное исследование проведено среди 74 больных ХБП II категории по общепринятой классификации Национального института здоровья США, соответствующих следующим критериям включения:

- установленный диагноз ХБП;
- суммарный балл клинических симптомов ХП при первоначальном визите больного по шкале NIH-CPSI 15 и более;
- количество лейкоцитов 10 и более в СПЖ или третьей порции мочи (в случае, если не был получен СПЖ);
- микробиологически подтвержденный диагноз ХБП (на основании бактериологического исследования СПЖ);
- отсутствие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), на основании данных мазка из уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- больные в возрасте от 20 до 50 лет, находящиеся на амбулаторном лечении и наблюдении;
- длительность заболевания не менее 6 мес;
- согласие пациента участвовать в исследовании.

В исследование не включали больных, которые на момент первого визита:

- проходили лечение по поводу ХБП в течение 2 последних мес;
- имели другие причины для развития симптомов заболеваний нижних мочевых путей и простаты, кроме ХБП;
- имели нарушение функции печени и почек;
- страдали тяжелыми сопутствующими заболеваниями (почечная, печеночная и сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, алкогольная и наркотическая зависимость и др.);
- участвовали в другом клиническом исследовании.

Все пациенты в соответствии с планом были рандомизированы на 2 группы: основную – 1-ю группу (37 человек) и контрольную – 2-ю группу (37 человек).

Из 37 больных 1-й группы в возрасте от 22 до 49 лет (средний возраст 35,2 года) артериальной гипертензией страдали 5 (13,5%), ишемической болезнью сердца – 1 (2,7%), хроническим гастритом – 4 (10,8%), язвенной болезнью желудка – 2 (5,4%), хроническим бронхитом – 3 (8,1%), псориазом – 1 (2,7%). Несколько мужчин неоднократно переболели ОРВИ. Длительность заболевания ХП составляла от 2 до 23 лет (в среднем 4,8 года). Из 37 больных 2-й группы в возрасте от 21 года до 48 лет (средний возраст 35,8 года) артериальной гипертензией страдали 6 (16,2%), ишемической болезнью сердца – 2 (5,4%), хроническим гастритом – 3 (8,1%), хроническим холециститом – 2 (5,4%), хроническим тонзиллитом – 2 (5,4%). Длительность заболевания ХП составляла от 1 года до 20 лет (в среднем 4,5 года).

Исследование включало 3 визита, в ходе которых проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, анкетирование по шкале симптомов ХП Национального института здоровья США (NIH-CPSI) с определением показателей боли, дизурии и качества жизни, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), УЗИ почек, мочевого пузыря, трансректальное УЗИ предстательной железы (для исключения других урологических заболеваний), анализ СПЖ или третьей порции мочи, микробиологическое исследование СПЖ, исследование мазка из уретры на наличие возбудителей ИППП методом ПЦР, клинические и биохимические исследования крови и мочи.

Всем больным ХБП обеих групп в течение месяца проводилась комплексная терапия, включающая противовоспалительные средства, ферментные и антибактериальные препараты, подобранные с учетом чувствительности выявленной микрофлоры. В основной группе дополнительно к лечению пациенты получали препарат Уро-Ваксом 6 мг по 1 таблетке утром натощак в течение 30 дней основного лечения и в течение 3 мес после лечения. Оценку результатов лечения проводили после окончания основного курса лечения и через 4 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение

Критерием оценки клинической эффективности лечения была степень выраженности симптомов ХП по шкале NIH-CPSI. Данные, отражающие изменения количества пациентов с различной степенью выраженности симптомов ХП по шкале NIH-CPSI, представлены в табл. 1. Приведенные результаты свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов ХП после курса лечения в обеих группах. Количество больных с почти отсутствующей и незначительной симптоматикой после основного курса лечения возросло до 78,3-81,1% почти в равной степени в обеих группах. В обеих группах после лечения отсутствовали пациенты с выраженной симптоматикой, сходным был процент пациентов с умеренно выраженной симптоматикой. Через 3 мес основного курса лечения в 1-й группе сохранялась положительная динамика показателей: несколько возросло количество пациентов с почти отсутствующей и незначительной симптоматикой, отсутствовали больные с выраженной симптоматикой. Во 2-й группе доля пациентов с почти отсутствующей и незначительной симптоматикой уменьшилась, а доля больных с умеренно выраженной

Таблица 1
Динамика выраженности общей симптоматики по шкале NIH-CPSI

Симптоматика заболевания (баллы)	Количество больных, %					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Почти отсутствовала (0–5)	0	0	16,2	10,8	24,3	2,7
Незначительная (6–14)	0	0	64,9	67,5	62,2	59,5
Умеренно выраженная (15–29)	46	49	18,9	21,7	13,5	32,4
Выраженная (30–43)	54	51	0	0	0	5,4

Таблица 2
Динамика выраженности болей по шкале NIH-CPSI

Число баллов	Количество больных, %					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0–5	0	0	72,9	70,2	75,7	56,8
6–10	0	0	27,1	29,8	24,3	35,1
11–21	100	100	0	0	0	8,1

Таблица 3
Динамика выраженности нарушений мочеиспускания по шкале NIH-CPSI

Число баллов	Количество больных, %					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0–3	21,6	24,3	59,5	56,8	62,2	48,7
4–6	45,9	45,9	40,5	43,2	37,8	45,9
7–10	32,5	29,8	0	0	0	5,4

Таблица 4
Динамика оценки качества жизни пациентов по шкале NIH-CPSI в группах

Число баллов	Количество больных, %					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0–6	0	0	91,9	89,2	89,2	75,7
7–12	100	100	8,1	10,8	10,8	24,3

симптоматикой увеличилась, появились больные с выраженными симптомами, что, как правило, было связано с обострением заболевания в конце 3-х месячного срока наблюдения.

Суммарный балл по шкале симптомов ХП складывается из количественной оценки болей и расстройства мочеиспускания, а также качества жизни больного. Выраженность болей по шкале NIH-CPSI представлена в

табл. 2. Данные проведенного анкетирования свидетельствуют о значительном уменьшении выраженности болей, характерных для ХП, после основного курса лечения в обеих группах. В обеих группах количество больных с незначительно выраженными болевыми ощущениями (сумма баллов от 0 до 5) возросло с 0% на скрининге до 70,2–72,9% к концу основного курса лечения. После основного лечения в обеих группах отсутствовали пациенты с выраженными болями (сумма баллов от 11 до 21). Через 3 мес в 1-й группе несколько увеличилась доля больных с незначительным болевым синдромом, отсутствовали больные с выраженными болями. Во 2-й группе доля больных с незначительными болями уменьшилась, возросла доля больных с умеренно выраженными болями, также у части больных появился выраженный болевой синдром.

У всех больных до начала лечения отмечали расстройство мочеиспускания, проявляющиеся затрудненным или учащенным мочеиспусканием, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. Выраженность расстройств мочеиспускания представлена в табл. 3. В обеих группах к концу основного курса лечения возросла доля пациентов с незначительно выраженной дизурией и отсутствовали пациенты с выраженной дизурией. Показатели в 1-й группе были несколько лучше. Через 3 мес после основного лечения в 1-й группе отсутствовали пациенты с выраженной дизурией, во 2-й группе произошло увеличение доли пациентов с умеренной дизурией, появились пациенты с выраженной дизурией и, соответственно, сократилась часть больных с незначительной дизурией.

Динамика оценки качества жизни больными по шкале NIH-CPSI представлена в табл. 4. Сумма баллов качества жизни отражает оценку пациентом своего состояния, обеспечивающего определенный уровень жизни. После основного курса лечения показатель качества жизни улучшился почти в равной степени в обеих группах. Через 3 мес во 2-й группе число пациентов, неудовлетворительно оценивающих качество жизни (7–12 баллов), было больше, чем в 1-й группе, что было связано с обострением ХБП у части больных контрольной группы.

Наиболее информативным показателем степени выраженности воспалительного процесса и критерием оценки лабораторной эффективности лечения являлось количество лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи. Динамика количества лейкоцитов в исследуемых группах представлена в табл. 5, из которой видно, что после основного курса лечения было достигнуто значительное уменьшение

Таблица 5
Динамика количества лейкоцитов в СПЖ

Количество лейкоцитов в СПЖ	Количество больных, %					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0–9	0	0	64,9	67,6	78,4	56,7
10–19	0	0	21,6	18,9	21,6	13,5
20–29	13,5	10,8	13,5	13,5	0	24,3
30 и более	86,5	89,2	0	0	0	5,4

выраженности воспалительного процесса. После основного курса лечения в обеих группах отсутствовали больные с повышенным содержанием лейкоцитов в СПЖ (30 и более в поле зрения). Через 3 мес воспалительные изменения в СПЖ у пациентов 1-й группы практически отсутствовали, а у пациентов 2-й группы были более выраженными.

Критерием бактериологической эффективности проводимой терапии считали исчезновение первоначального возбудителя из СПЖ после основного курса лечения и спустя 3 мес. Структура и количество выделенных патогенных микроорганизмов до и после терапии представлена в табл. 6. У пациентов 1-й группы выделено 43 различных возбудителя (у 32 – 1 возбудитель, у 4 – 2 возбудителя и у 1 – 3 возбудителя). У пациентов 2-й группы выделено 44 возбудителя (у 32 – 1 возбудитель и у 6 – 2 возбудителя). В структуре всех выявленных возбудителей обеих групп *E. coli* составляла 56,3%, энтерококки – 25,3%, стафилококки – 9,2%, бактерии других групп – 9,2%. По окончании основного курса лечения у 89,2% пациентов 1-й группы и у 81,1% пациентов 2-й группы зарегистрировано исчезновение первоначального возбудителя. У 18,9% больных 1-й группы и 13,5% 2-й группы выявлялся другой возбудитель, чаще всего бактерии рода *Staphylococcus*, что можно объяснить развитием колонизации у данных пациентов. Через 3 мес в 1-й группе всего у 3 больных (8,1%) регистрировался первоначальный возбудитель рода *Enterococcus*, у 4 (10,8%) больных обнаружены бактерии рода *Staphylococcus*, которые ранее не выявлялись, *E. coli* не обнаружены. Во 2-й группе через 3 месяца у 5 (13,5%) больных вновь обнаружена *E. coli*, у 7 (18,9%) пациентов – бактерии рода *Enterococcus*, у 1 пациента – *Proteus mirabilis*. У 5 (10,8%) больных обнаружены бактерии рода *Staphylococcus*, которые ранее не выявлялись. Данные итоговой бактериологической оценки эффективности терапии в отношении исчезновения первоначального возбудителя ХБП после проведенного лечения представлены на рисунке.

Аллергических реакций и других нежелательных эффектов у пациентов, принимавших Уро-Ваксом, за все время исследования не зарегистрировано.

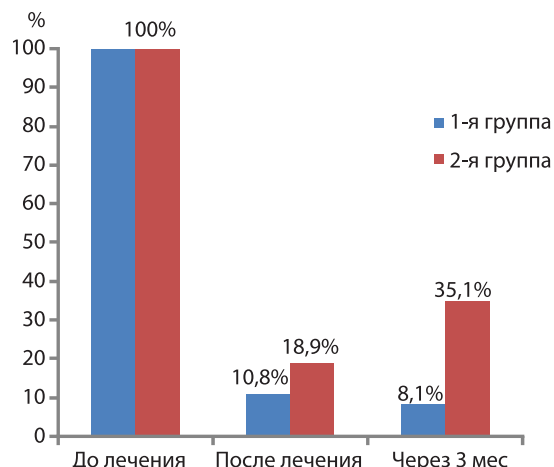


Рисунок. Микробиологическая эффективность проведенного лечения.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало, что применение препарата Уро-Ваксом в комплексе лечения больных ХБП и в течение дальнейших 3 мес способствует сохранению стабильных положительных изменений в отношении болей, нарушений мочеиспускания и качества жизни по сравнению с аналогичными показателями у больных, получавших только стандартную терапию, о чем свидетельствуют данные анкетирования пациентов с помощью шкалы симптомов ХП NIH-CPSI. У пациентов, получивших курс лечения препаратом Уро-Ваксом, сохранялась слабовыраженная активность воспалительного процесса в предстательной железе, что подтверждалось низким количеством лейкоцитов в секрете простаты по сравнению с контрольной группой. В группе приема Уро-Ваксома отмечена большая эффективность в отношении исчезновения первоначального возбудителя заболевания и возникновения рецидивного возбудителя, преимущественно *E. coli* и бактерий рода *Enterococcus*. Появление рецидивной микрофлоры в СПЖ, как правило, увеличивает риск развития обострения заболевания в ближайшие сроки. Отсутствие побочных эффектов при приеме Уро-Ваксома свидетельствует об отличной переносимости и безопасности препарата. Данные проведенного исследования являются предварительными и требуют дальнейшего изучения на большем количестве пациентов и при более длительных сроках наблюдения.

Таблица 6

Структура и количество патогенных микроорганизмов, выделенных из СПЖ или третьей порции мочи

Вид микроорганизма	Количество выделенных патогенов					
	до лечения		визит 2		визит 3	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
<i>Escherichia coli</i>	25	24	1	2	-	5
<i>Enterococcus spp.</i>	8	7	3	4	2	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4	1	1	1	2
<i>Citrobacter</i>	-	1	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i>	1	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3	3	3	2	3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	2	3	2	2	2
<i>Klebsiella oxitoca</i>	2	1	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	-	-	-	1
Всего ...	43	44	11	12	7	18

Заключение

Все вышеизложенное говорит о целесообразности включения этиотропных иммунных средств в схемы комплексного лечения и профилактики ХБП, обусловленного преимущественно грамотрицательными, а в некоторых случаях и грамположительными бактериями.

Литература

1. Канто А.А. Место простатита среди урологических больных. // Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». Москва. – 2006. С. 58 – 59.

И др. авторы

Новая технология лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.Н. Минушкин¹, И.В. Зверков¹, И.Д. Лоранская⁴, Ю.Е. Тугова³, Е.Г. Бурдина²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, ⁴ГОУДПО РМАПО Росздрава

В работе оценен противовоспалительный эффект нового (для РФ) препарата Пепсан-Р.

Проводилось лечение 50 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (0-1 степени). Больные были разделены на 2 группы по 25 человек. В 1-й группе препарат назначали в виде геля (по 1 пакетике после каждого приема пищи), во 2-й группе – в виде капсул (по 1 после каждого приема пищи). Продолжительность лечения составила 28 дней. Лечение проводилось в виде монотерапии. Препарат содержит два действующих вещества: гвайазулен и диметикон. Механизмы действия – подавление дегрануляции тучных клеток и создание защитного слоя на слизистой пищевода и желудка. Показана клиническая эффективность препарата у 90% больных в использованных дозах, у 10% – доза была увеличена. Побочные эффекты не зарегистрированы. Препарат может быть использован в лечении больных ГЭРБ (монотерапия, комплексная терапия, поддерживающее лечение).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гвайазулен, диметикон.

The given work assesses effectiveness of new (for Russian Federation) anti-inflammatory preparation Pepsan-P.

50 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) (stages 0-1) have been taken into the trial. They were divided into two groups (25 patients in each). In Group I patients were prescribed the discussed preparation in a gel form (1 pack after each meal); in Group II – in capsules (1 capsule after each meal). The course of treatment lasted 28 days. It was monotherapy. The preparation contains two active substances: gwayazulen and dimeicon. Mechanism of action – suppression of mast cell degranulation and formation of protective layer on the mucous in the esophagus and stomach. Clinical effectiveness of the prescribed dosages was seen in 90% of patients; 10% of patients had an increased dosage. There were no any side-effects registered. The studied preparation can be used for treating patients with GERD (monotherapy, complex therapy, supporting therapy).

Key words: gastroesophageal reflux disease, gwayazulen, dimeicon.

Рефлюкс – это заброс содержимого из нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта в вышележащие через сужения (сфинктеры), разделяющие физиологически и анатомически разные отделы пищеварительного тракта, приводящий к раздражению, воспалению и структурной перестройке в местах заброса, с формированием тех или иных клинических проявлений (определены нами, 1986 г.).

В клинической практике выделяют: желудочно-пищеводный, дуоденально-желудочный и рефлюкс из толстой кишки в тонкую через илеоцекальный клапан.

Истинная частота рефлюксов и их клиническое значение на сегодняшний день неизвестны. Наиболее важное значение придается желудочно-пищеводному рефлюксу, и связано это скорее всего с максимально изученными клиническими проявлениями и разработанными диагностическими подходами.

Генвальская конференция (1999 г.) так определяет ГЭРБ: «Термин гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может использоваться для объединения всех индивидуумов, которые подвергаются риску физических осложнений от гастроэзофагеального рефлюкса или испытывают клинически значимое нарушение благополучного существования (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после адекватного подтверждения доброкачественной природы этих симптомов». И, наконец, Монреальский конгресс гастроэнтерологов (2006 г.) определяет «ГЭРБ как состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает мучительные (вызывающие беспокойство) симптомы и/или осложнения».

Из определений видно, что представления о ГЭРБ динамичны, динамичность сохраняется по настоящее время и определяется это неудовлетворительными результатами лечения.

Так, до 1995 г. ГЭРБ ассоциировалась с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, лечение которого было курсовым [1–3]. В 1995 г. стало понятно, что эффект лечения временный, и встал вопрос о пролонгированном лечении, правда, для отдельных групп больных. К 1999 г. сформировалась окончательная точка зрения, согласно которой лечение должно быть перманентным либо должно начинаться в раннем периоде болезни. Тогда же была обозначена ранняя стадия, которая определялась как НЭРБ (неэрозивная рефлюксная болезнь) [4]. Решило ли это все проблемы?

Нет! Зато родились новые, решением которых занимается современная гастроэнтерология.

Установлено, что основным механизмом развития ГЭРБ является нарушение функции антирефлюксного барьера, в котором ведущая роль принадлежит снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, недостаточности запирающего механизма кардии, снижению клиренса пищевода (химического и перистальтического) и уменьшению резистентности слизистой пищевода [5].

В качестве способствующих факторов рассматриваются: повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления; деструкция нижнего пищеводного сфинктера; некоторые продукты питания (кофе, шоколад, цитрусовые, жиры) и лекарственные препараты (нитраты, спазмолитики, бета-блокаторы и др.). В этих условиях рефлюкс желудочного или дуоденального содержимого с повреждающими агентами приобретает решающую роль. Желудочный сок содержит соляную кислоту и пепсин, которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, ослабляют межклеточные контакты, расширяют межклеточные промежутки, нарушают межклеточное взаимодействие, что ведет к повреждению клеток. Как защитная реакция к месту повреждения устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые не справ-

ляются с защитной функцией, так как не устраняется фактор агрессии, появляются продукты перекисного окисления и свободные радикалы, которые формируют агрессию [12]. Кислая агрессия в пищевод способствует активации тучных клеток, затем увеличению их количества и дегрануляции с освобождением медиаторов воспаления, прежде всего гистамина [8], и, наконец, снижение pH среды запускает механизм обратной диффузии ионов водорода. Следствием запуска механизма повреждения является некроз клеток с образованием эрозий, а в последующем и язв слизистой пищевода.

У части больных ГЭРБ забрасывается не кислота, а щелочное содержимое. При этом повреждающими агентами являются желчные кислоты и панкреатические ферменты, которые в щелочной среде активизируются, а при длительной экспозиции приводят к разрушению защитной слизи, повреждению эпителия, активации воспаления, повреждению клеток и формированию эрозивно-язвенных изменений, а на более поздних этапах - к кишечной метаплазии, дисплазии, неоплазии.

Лечение ГЭРБ прежде всего включает модификацию образа жизни больного: отказ от пищи, снижающей тонус нижнего пищеводного сфинктера или оказывающей раздражающее действие (жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый и томатный соки); избегание горизонтального положения тела в течение 3-4 ч после еды; подъем головного конца кровати; прекращение курения; снижение массы тела при его избытке; отказ от ношения тугих одежды; при возможности прекращение приема лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (спазмолитиков, бета-адреноблокаторов, нитратов, антихолинергических препаратов, антагонистов кальция, теофиллина и др.).

Медикаментозную терапию назначают в случае неэффективности мероприятий по модификации образа жизни при негативной форме ГЭРБ и сразу же при эрозивной форме ГЭРБ и пищеводе Барретта [6]. В качестве базисной терапии используют антисекреторные препараты: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы; прокинетики имеют вспомогательное значение. Достигнув клинического или клинико-эндоскопического эффекта, больного переводят на поддерживающее лечение (минимально эффективными дозами) длительно. При этом, согласно рекомендациям Маастрихт III, при наличии персистирующей Нр-инфекции необходимо провести эрадикационную терапию для предупреждения развития миграции Нр и формирования инфекционного гастрита тела желудка с ускорением развития атрофии слизистой желудка.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата Пепсан-Р при неосложненной форме ГЭРБ (0-1-й степени).

В задачи исследования входили:

- оценка клинических и экономических показателей при лечении препаратом;
- оценка безопасности препарата;
- разработка эффективных схем лечения.

Препарат Пепсан-Р содержит два действующих вещества: гвайазулен (производное азулена) и диметикон. Выпускается в форме геля или капсулах для приема внутрь.

Гвайазулен представляет собой экстракт различных растений (ромашки). Механизм действия - уменьшение

дегрануляции тучных клеток за счет снижения синтеза гистаминазы и гистамина. Это оказывает противовоспалительное действие, а на уровне гладкомышечных волокон вызывает их расслабление. Эти эффекты показаны в работах М.А. Akagi и соавт. [7]. Исследования А.Р. Kougounakis и соавт. [9-11] показали, что *in vitro* гвайазулен оказывает антиоксидантное действие на мембраны печеночных микросом, подавляя перекисное окисление липидов, что восстанавливает целостность мембраны клеток и уменьшает токсические эффекты.

Вторым компонентом препарата является диметикон, представляющий собой гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, которое уменьшает газообразование (разрушает оболочку пузырьков газа и усиливает газоотведение), что уменьшает вздутие живота и клинические проявления, связанные с этим.

Все эффекты Пепсана-Р можно свести к следующему:

- уменьшение уровня гистаминазы и гистамина;
- подавление дегрануляции тучных клеток;
- противовоспалительное и противоотечное действие;
- уменьшение агрессивных свойств рефлюктата (за счет снижения кислотопродуцирующей функции желудка);
- укорочение времени экспозиции рефлюктата в пищеводе;
- уменьшение раздражения и воспаления слизистой пищевода за счет связывания свободных радикалов;
- восстановление защитного слоя слизистой пищевода и желудка;
- устранение явлений метеоризма и уменьшение количества желудочно-пищеводных рефлюксов.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов, которые были разделены на 2 группы по 25 больных. Средний возраст составил $46,1 \pm 5,2$ года.

Сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии, без признаков декомпенсации, и дополнительных назначений не требовалось.

Пациенты 1-й группы получали препарат в виде геля по 1 пакетик после каждого приема пищи; при необходимости они могли принять дополнительный пакетик, если изжога не купировалась, но не раньше, чем через 15 мин после первого приема.

Пациенты 2-й группы получали капсулы (по 1 после каждого приема пищи; можно было принять дополнительно, если эффект не наступал). За сутки можно было принять не более 6 капсул или пакетиков геля.

Продолжительность лечения составляла 28 дней.

Эндоскопический контроль проводили исходно, на 14-й и на 28-й дни лечения. Клиническую симптоматику оценивали исходно и в динамике по пятибалльной шкале Лайкерта с расчетом средних баллов (на 1, 14, 28-й дни исследования).

Оценку выраженности симптомов проводили по следующим градациям:

- 1 - симптомы отсутствуют;
- 2 - слабая интенсивность (можно не замечать, если не думать);
- 3 - умеренная интенсивность (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);

- 4 - сильная интенсивность (нарушает дневную активность или сон);
- 5 - очень сильная интенсивность (невозможно осуществить дневную активность).

Эндоскопическую рН-метрию проводили исходно и в конце лечения.

Статистическая обработка результатов включала расчет средней арифметической, стандартного отклонения, критерия Стьюдента, оценку достоверности различий в группах.

Больные вели ежедневные дневники с оценкой основных симптомов: изжоги, ощущения жжения за грудиной, отрыжки.

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы, принимавших Пепсан-Р в виде геля, клинические проявления были следующими: изжога $3,5 \pm 0,17$ балла; отрыжка $2,9 \pm 0,18$ балла, жжение за грудиной $2,2 \pm 0,2$ балла.

У больных 2-й группы, принимавших Пепсан-Р в виде капсул, средний балл по шкале Лайкерта до лечения составил: для изжоги - $3,2 \pm 0,21$, для отрыжки - $2,4 \pm 0,34$, жжения за грудиной - $1,7 \pm 0,26$.

Эти показатели достоверно не различались по группам.

рН в нижней трети пищевода в обеих группах был $> 5,0$.

По данным эндоскопии больные разделились приблизительно поровну (негативные формы, катаральный эзофагит, у 6 больных регистрировался эрозивный эзофагит - единичные эрозии).

Средняя доза препарата составила 3,6 капсулы и 3,7 пакетика в сутки, 6 больных (около 10%) получали по 6 пакетиков или 6 капсул в сутки.

Результаты изучения динамики клинических симптомов на фоне лечения препаратом Пепсан-Р представлены в таблице.

Как видно из таблицы, на 14-й день лечения в 1-й группе больных, получавших гель, изжога составила $3,0 \pm 0,21$ балла, отрыжка - $2,5 \pm 0,22$ балла, жжение за грудиной - $2,0 \pm 0,37$ балла. Достоверное различие с показателями до лечения было лишь для изжоги ($p=0,015$).

Во 2-й группе больных, принимавших Пепсан-Р в капсулах, изжога составила $2,5 \pm 0,25$ балла, отрыжка - $2,1 \pm 0,28$ балла, жжение за грудиной - $1,4 \pm 0,22$ балла. Достоверное различие было только для изжоги до и на 14-й день лечения ($p=0,003$).

На 28-й день лечения в 1-й группе больных средний балл для изжоги составил $2,4 \pm 0,22$, для отрыжки - $2,1 \pm 0,28$, для жжения за грудиной - $1,7 \pm 0,30$.

Только показатель изжоги достоверно отличался по сравнению с 1-м (до лечения) и на 14-й день лечения ($p=0,005$). Для отрыжки достоверное различие наблюдалось лишь между 1-м и 28-м днем лечения ($p=0,022$). Эта же тенденция оказалась достоверной и для жжения за грудиной ($p=0,015$).

У больных 2-й группы, принимавших капсулы Пепсан-Р, после завершения лечения средний балл для изжоги был $1,6 \pm 0,27$, отрыжки - $1,7 \pm 0,21$, для жжения за грудиной - $1,1 \pm 0,10$.

Для изжоги этот показатель достоверно отличался по сравнению с 1-м днем ($p=0,001$). Для отрыжки достоверные различия имелись между исходным показателем и на 14-й день лечения ($p=0,037$); для жжения за грудиной достоверные различия отмечены между исходным показателем и на 28-й день лечения ($p=0,03$).

Оценка терапевтической эффективности Пепсана-Р по шкале Лайкерта представлена на рис. 1 и 2.

Из представленных данных видно, что фиксируется достоверное снижение интенсивности всех клинических симптомов на фоне лечения Пепсаном-Р (гель, капсулы).

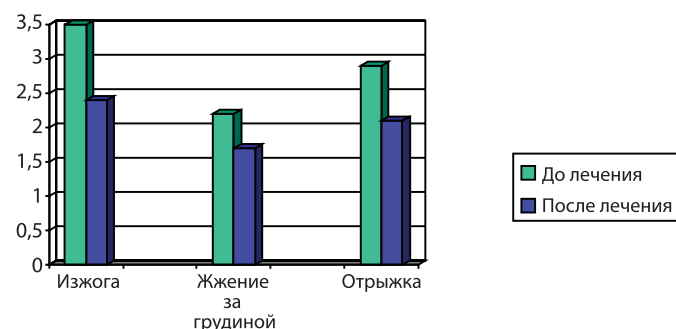


Рис. 1. Оценка терапевтической эффективности по шкале Лайкерта (в баллах) препарата Пепсан-Р (гель).

Таблица

Оценка клинических симптомов (в баллах) на фоне лечения препаратом Пепсан-Р

Группа	Жалобы	1-й день	14-й день	28-й день	t	p
1-я гель Пепсан-Р (n=25)	Изжога	3,5±0,17	3,0±0,21	2,4±0,22	1,14	0,015
					14,28	0,005
	Отрыжка	2,9±0,18	2,5±0,22	2,1±0,28	1,28	0,001
					1,14	0,222
	Жжение за грудиной	2,2±0,20	2,0±0,37	1,7±0,30	14,28	0,168
					1,28	0,022
2-я капсулы Пепсан-Р (n=25)					1,14	0,443
					14,28	0,193
					1,28	0,015
	Изжога	3,2±0,21	2,5±0,25	1,6±0,27	1,14	0,003
					14,28	0,001
	Отрыжка	2,4±0,34	2,1±0,28	1,7±0,21	1,28	0,0001
					1,14	0,081
	Жжение за грудиной	1,7±0,26	1,4±0,22	1,1±0,10	14,28	0,037
					1,28	0,003
					1,14	0,081
					14,28	0,081
					1,28	0,024

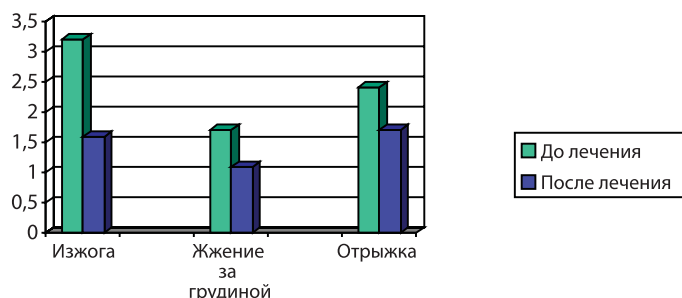


Рис. 2. Оценка терапевтической эффективности по шкале Лайкерта (в баллах) препарата Пепсан-Р (капсулы).

Сравнение эффективности лечения больных 1-й и 2-й групп на 28-й день приема препарата показало, что достоверные различия имелись только для изжоги (капсулы по сравнению с гелем). Для остальных показателей достоверных различий не получено ($p=0,276$ и $p=0,073$).

Отсутствие клинического эффекта отмечено у 2 больных; у 1 больной лечение довести до конца не удалось в связи с развившейся крапивницей (на 25-й день лечения).

Контрольное эндоскопическое исследование зафиксировало положительную динамику (у половины больных эндоскопические признаки катарального эзофагита исчезли).

Таким образом, ГЭРБ на сегодняшний день является не только самой распространенной, но и самой сложной в терапевтическом отношении гастроэнтерологической патологией. Нестойкость эффекта курсового лечения привела к тому, что в качестве основного принят перманентный вариант лечения, что свойственно болезням, природа и патогенез которых до конца не ясны.

Основные группы препаратов, используемые сегодня, это блокаторы секреции, которые уменьшают агрессивность рефлюктата, и средства, регулирующие тонус, моторику пищевода и сфинктеров, уменьшающие рефлюкс в пищевод. Это два звена очень существенны в инициации и формировании болезни, а воспалительный морфологический субстрат ее пока остается без прямого воздействия.

Таким препаратом, который может занять достойное место в комплексной терапии ГЭРБ, может явиться Пепсан-Р, который по механизму действия уменьшает количество медиатора воспаления - гистамина, блокируя дегрануляцию тучных клеток.

Полученные результаты как по клиническим, так и по морфоэндоскопическим данным позволяют надеяться на это.

Выводы

1. «Пепсан-Р» уменьшает и купирует симптомы ГЭРБ (0–1-й степени) у абсолютного большинства больных – 90%. 10% больных нуждаются в увеличении стандартной дозы (3 капсулы, пакетика в сутки) до 6 капсул, пакетиков.

2. Положительная эндоскопическая динамика за 28 дней лечения отмечена у 50% больных.

3. Переносимость препарата хорошая, побочные реакции (крапивница) отмечены у 1 (2%) больной.

4. Препарат, являющийся противовоспалительной компонентой лечения, может и должен использоваться в комплексной терапии ГЭРБ. После купирования обострения Пепсан-Р можно применять в поддерживающей терапии.

Литература

1. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т., М. - 2005 - 30с.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001- 693с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. М. - 2003 - 112с.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М.: Триада-2000. - 179с.
5. Клинические рекомендации. - Гастроэнтерология. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2006. - 208с.
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Аникина Н.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты // Consillium medicum. - 2006. - №2. - С.31-37.
7. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egualen sodium: a new stable derivate of azulene on histamine release from mast cell - like cells in the stomach // Pharmacology. - 2001. - 63 (4). - P.203-209.
8. Barclay R.L., Dinda P.K., Morris G.P. et al. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury. // Dig Dis Sci. - 1995. - 40(8). - p.1651- 1658.
9. Kourounakis A.P., Rekka E.A., Kourounakis P.N. Antioxidant activity of guaiazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats // J.Pharm. Pharmacol. - 1997. - 49(9). - P.938-942.
10. Kourounakis A.P., Rekka E.A., Kourounakis P.N. Effect of guaiazulene on some cytochrome P450 activities. Implication in metabolic activation and hepatotoxicity paracetamol // Arch Pharm. - 1997. - 330(1-2). - P.7-11.
11. Lee J.S., Oh T.Y., Ahn B.O. et al. Involvement of oxidate stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barretts esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. // Mytat Res. - 2001. - N 1. - P.189-200.
12. Oh T.Y., Lee J.S., Ahn B.O. et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment // free Radic. Biol. Med. - 2001. - 30(8). - P.905-915.

Опыт комплексной информатизации многопрофильного лечебно-профилактического учреждения на основе системы Интерин PROMIS

М.С. Смирнов, М.И. Хаткевич
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье описывается опыт создания и эксплуатации комплексной информационной системы ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, построенной на основе технологии Интерин и типовой информационной системы Интерин PROMIS. Приводится краткое описание концепции информатизации: фиксируется предпроектное состояние дел, перечисляются цели и требования, формулируется основной подход: электронная медицинская карта является центром системы, а не «придатком» к ее учетным функциям. Описываются текущее состояние проекта, ключевые решенные вопросы, планы на ближайшую перспективу. Рассматриваются некоторые вопросы информатизации лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) в контексте работ Министерства здравоохранения по созданию Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, формулируется позиция авторов по ряду ключевых вопросов.

Ключевые слова: информатизация медицины, медицинская информационная система, комплексная автоматизация.

The present article describes authors' experience in developing and working with a complex informatization system in multiprofile curative-prophylactic institution "Polyclinics No 3" of the Affair Management Department of the President of Russian Federation. This system is based on Interin technology and on typical information system Interin PROMIS. In the article one can find a brief description of informatization concept: preproject situation is shown, purposes and demands are listed, a basic approach is defined. An electronic medical case-history is in the center of the system but not "a supplement" to its record functions. A present state of the project, solved key questions, plans for the nearest future are described too. The authors also analyze some questions of informatization in curative-prophylactic institutions as a part of the project for creating United State Information System within the Healthcare Ministry of Russian Federation. The authors display their position as to some key questions.

Key words: informatization in medicine, medical information system, complex automation.

Статус лечебного учреждения системы здравоохранения Управления делами Президента РФ (Поликлиника) ко многому обязывает, поэтому вопросам повышения качества работы ЛПУ уделяется большое внимание. Общеизвестно, что существенные резервы повышения качества находятся в области применения современных средств информатизации лечебно-диагностического и сопутствующих хозяйственных процессов. Отчетливо это понимая, руководство Поликлиники всегда уделяло повышенное внимание вопросам внедрения информационных технологий.

По состоянию на начало 2007 г. с использованием различных локальных информационных систем (которых было установлено только в подразделении медицинской статистики более 5) были информатизированы ключевые учетные процессы.

Стало очевидно, что использование разрозненных средств информатизации имеет свой «потолок», после которого дальнейшие вложения не приводят к адекватной отдаче. Постоянно возникали проблемы даже на уровне обеспечения историчности и непротиворечивости данных в различных локальных системах. Выверка информации требовала значительных трудозатрат.

Оценивая источник этих проблем, администрация Поликлиники приняла решение перейти к использованию комплексной информационной системы, которая покрывала бы весь лечебно-диагностический процесс и процессы, непосредственно к нему прилегающие. В течение года проводилось исследование рынка медицинских информационных систем (МИС), рассматривались различные программные продукты, изучались примеры их внедрения, в том числе на реальных, сопоставимых по размерам объектах. В результате в качестве основы была выбрана технология Интерин [1] и типовая информаци-

онная система Интерин PROMIS, как хорошо зарекомендовавшая себя в крупных ЛПУ России.

Внедрение системы проходило в Поликлинике поэтапно, первый модуль системы был запущен в промышленную эксплуатацию в начале 2008 г.

В настоящий момент внедрение системы практически завершено, накоплен богатый опыт как по самому переходу, так и по функционированию созданной информационной системы управления ФГБУ «Поликлиника №3» (ИСУ «Интерин»).

Учитывая актуальность темы, данная статья посвящена изложению концептуальных, организационных и технологических решений по созданию ИСУ «Интерин», а также практических результатов нескольких лет ее эксплуатации.

Концепция информатизации ФГБУ «Поликлиника №3»

К моменту принятия решения о необходимости создания комплексного решения фиксировалось следующее состояние:

- В целом хороший уровень оснащения компьютерной техникой, объединенной в локально-вычислительную сеть, административных служб и части медицинских подразделений.
- Большинство учетных процессов информатизированы на уровне использования локальных программных средств (общее число более 8). Все решения выполнены на различных технологических платформах в разное время, различными разработчиками.
- Степень использования средств информатизации в отделениях не высока, ввод данных осуществлялся операторами отдела статистики с бумажных документов.
- Поддержка электронного медицинского документооборота присутствовала в виде локальных систем в трех диагностических подразделениях.

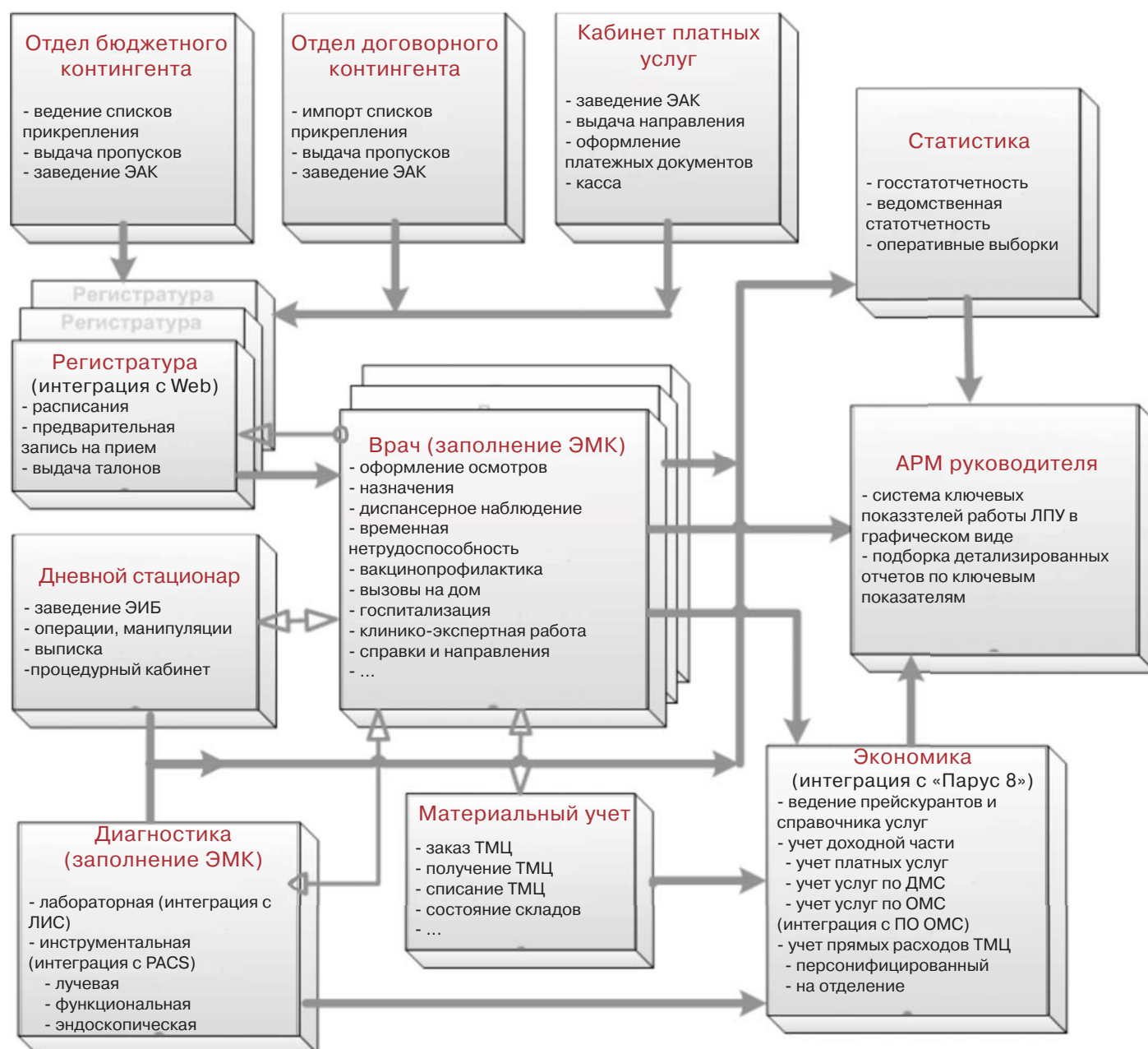


Рисунок. ЭМК центрированная архитектура ИСУ.

- Комплексная поддержка лечебно-диагностического процесса отсутствовала.

Было очевидно, что получить комплексное решение по информатизации ФГБУ «Поликлиника №3» путем эволюционного развития существующих средств информатизации с учетом имеющихся системотехнических ограничений не представляется возможным.

Необходим качественный переход от использования набора учетных программных средств к интегрированному решению - от информатизации на уровне фиксации учетных данных к полноценной информатизации лечебно-диагностического и сопутствующих процессов.

Были определены основные стратегические цели создания ИСУ: повышение качества и доступности медицинской помощи и общей эффективности работы ЛПУ за счет использования комплексной медицинской информационной системы через:

- повышение эффективности работы медицинского персонала;

- повышение качества управленческих решений (в том числе за счет организации оперативного доступа к информации);
- увеличение пропускной способности отделений и служб;
- достоверный учет и оптимизацию материальных затрат;
- использование электронных средств организации потоков пациентов (в том числе электронная запись на прием).

Сформулированы существенные требования к созданию ИСУ:

- этапность ввода как по объему функционала, так и по структурным единицам;
- этапность поглощения разрозненных средств информатизации комплексным решением с максимальным сохранением содержащихся в них данных;
- создание и внедрение функциональных модулей без прерывания процессов основной деятельности;

- постепенное наращивание функционала уже внедренных модулей и подсистем;
- обеспечение масштабируемости решения по мере роста информационных потребностей и автоматизации рабочих мест конечных пользователей;
- обеспечение надежной, устойчивой работы ИСУ в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю 365 дней в году за счет использования отказоустойчивых промышленных программных платформ.

В рамках выбранного подхода к комплексной МИС были заявлены требования по поддержке всех ключевых бизнес-процессов учреждения:

- информатизация всех аспектов деятельности врача;
- электронная медицинская карта (ЭМК), которая включает в себя электронную амбулаторную карту (ЭАК) и электронную историю болезни (ЭИБ);
- учет медицинских услуг (с поддержкой множественности источников оплаты);
- учет материальных потоков, в том числе прямых затрат на пациента;
- учет медико-статистических показателей;
- соответствие требованиям информационной безопасности;
- сквозной персонифицированный учет услуг с поддержкой множественности источников оплаты: обязательное медицинское страхование (ОМС), добровольное медицинское страхование (ДМС), платные услуги за наличный и безналичный расчет с интеграцией с кассовыми аппаратами (ККМ);
- персонифицированный учет прямых затрат на оказание медицинских услуг [2], включая учет расходуемых на приеме товарно-материальных ценностей (ТМЦ);
- формирование исчерпывающего набора управленческой отчетности для нужд руководства поликлиники и руководителей структурных подразделений;
- формирование полного набора медико-статистической отчетности на базе данных ИСУ;
- «прозрачная» интеграция с другими ключевыми информационными системами: «Парус 8.хх», лабораторной информационной системой «Алтэй» (ЛИС), системой архивации и передачи медицинских изображений (РАС), программным обеспечением системы обязательного медицинского страхования (ПО ОМС) и интернет-сайтом поликлиники.

Стоит особо отметить, что при проектировании и последующем построении ИСУ с самого начала применялся следующий подход: создается комплексная информационная система, в которой врач занимается своей основной деятельностью — диагностикой и лечением пациента и соответственно работой с ЭМК, а остальные аспекты являются производными от этого, т.е. в отличие от ряда других систем, ЭМК является центром системы, а не «придатком» к ее учетным функциям (см. рисунок).

По результатам анализа рынка МИС, проводившегося в течение года, была выбрана технология Интерин и типовая информационная система Интерин PROMIS, как наиболее полно соответствующая изложенным выше концептуальным положениям информатизации Поликлиники.

Результаты и планы

Первый этап создания ИСУ «Интерин» был начат осенью 2007 г. Первый модуль системы (учет континента) был запущен в эксплуатацию в декабре 2007 г.

Следует отметить, что на первом этапе внедрения разработчиками была проведена большая работа по адаптации бизнес-логики типовой системы Интерин PROMIS к бизнес-процессам ЛПУ системы ГМУ Управления делами Президента РФ и по обеспечению преемственности с использовавшимися программными средствами.

На втором этапе наряду с расширением перечня автоматизированных отделений и функционала системы в целом были начаты работы по внедрению механизмов персонифицированного учета ТМЦ (2008–2009 гг.).

На третьем и четвертом этапах проводились работы по постепенному охвату системой медицинских подразделений поликлиники. Также на четвертом этапе в 2011 г. на работу в ИСУ была переведена аптека поликлиники. В связи с вступлением в силу законодательства о защите персональных данных большое внимание уделялось внедрению подсистемы информационной безопасности.

В ИСУ «Интерин» реализована вся ключевая бизнес-логика начиная от прикрепления пациента, записи на прием и заканчивая выставлением счета страховым компаниям. Ведутся ЭАК и ЭИБ пациента (в стационаре одного дня).

В настоящий момент система внедрена во всех медицинских подразделениях, которые ведут в ней медицинскую документацию, что позволяет говорить о достижении нового качества — создании «электронной поликлиники», в которой ведется целостная ЭМК и вся необходимая отчетность формируется в рамках ИСУ «Интерин», минуя промежуточную бумажную стадию.

ИСУ «Интерин» развернута более чем на 350 рабочих местах, в системе работает около 700 пользователей.

Стоит особо отметить, что на базе ИСУ «Интерин» и системы «Парус 8.хх» был создан программный комплекс, в рамках которого осуществляется учет ТМЦ и списание их на пациента.

За время работы системы и благодаря импорту данных из ранее функционировавших в Поликлинике информационных систем в ИСУ «Интерин» накоплено значительное количество первичных данных и созданы мощные инструменты для их анализа: автоматизированное рабочее место (АРМ) руководителя высшего звена, АРМ заведующего отделением, более 100 аналитических отчетов. В дополнение к этому конечному пользователю предоставлен механизм произвольных информационных запросов.

Медико-статистическая отчетность формируется по данным ИСУ «Интерин».

В Поликлинике на базе ИСУ «Интерин» автоматизированы следующие направления:

- учет всех видов контингента (бюджетный, договорной, платный, арендаторы) с возможностью импорта списков в электронном виде;
- регистратура (в том числе Интернет-регистратура в пилотном режиме);
- информационно-аналитический центр (на базе отдела медицинской статистики);
- учет услуг для всех видов контингента;
- материальный учет в отделениях (по 2 схемам: списание ТМЦ на пациентов, списание ТМЦ по акту);
- кабинет платных услуг с АРМ кассира;
- плановый отдел;
- учет листов нетрудоспособности;
- АРМ руководителей высшего звена;
- подсистема «Аптека» с автоматизацией учета, рознич-

ной продажи и производства медикаментов (в том числе льготных).

По ходу проекта выполнены следующие масштабные работы:

- проведен импорт данных из ранее эксплуатировавшихся в Поликлинике систем;
- разработан механизм интеграции с системой «Парус 8.xx» (в разрезе договоров, учета ТМЦ);
- выполнена интеграция с ЛИС «Алтэй» (передача информации о пациентах, оказанных услугах, результатов выполненных исследований);
- создан механизм интеграции с системой архивации и передачи медицинских изображений OliverPACS;
- выполнена интеграция с ПО ОМС;
- проводится планомерная работа по обеспечению соответствия ИСУ требованиям Федерального закона №152-ФЗ.

Таким образом, хотелось бы отметить, что в рамках комплексного подхода к автоматизации с помощью ИСУ «Интерин» сохраняется значительный объем медицинской информации, ведется ЭАК пациента, автоматизированы в том числе два важнейших бизнес-процесса в рамках темы «персонифицированный учет»: учет услуг (доходная часть) и учет ТМЦ (расходная часть) по всем категориям пациентов.

В качестве перспективных планов можно обозначить такие, как внедрение дополнительных сервисных модулей (например, работа с электронными платежами и информационными киосками, создание мобильных приложений, интеграция с системой контроля и управления доступом пациентов), адаптация ИСУ под требования готовящихся Минздравом национальных стандартов ЭМК, работа ИСУ с универсальной электронной картой гражданина РФ.

Опыт эксплуатации

Поэтапное количественное и качественное наращивание функционала системы позволило постепенно передать значительную часть вопросов текущего сопровождения системы внутренней службе информационных технологий (ИТ) Поликлиники.

Сопровождение ИСУ «Интерин» организовано с использованием web-системы трекинга, которая позволяет организовать коллективную обработку заявок и отслеживать их состояние на всех этапах прохождения заявки и для всех заинтересованных участников.

В штатном режиме функционирования ИСУ «Интерин» сопровождением программной части системы занимается дежурный сменный инженер отдела ИТ Поликлиники, который в случае необходимости привлекает для решения сложных вопросов других специалистов. В режиме внедрения и опытной эксплуатации одной или нескольких подсистем привлекаются дополнительные ресурсы.

Для любой информационной системы важным является вопрос постоянного обновления технических средств, версий системного программного обеспечения, а также версий модулей прикладной системы (в данном случае Интерин PROMIS).

За время эксплуатации в этой части сделано следующее:

- осуществлен переход на новый комплект серверного оборудования;
- для оптимизации использования мощностей серверного оборудования, повышения отказоустойчивости си-

стемы внедрены средства виртуализации и построены элементы локального «облака»¹;

- для оптимизации затрат и повышения уровня информационной безопасности в настоящий момент активно используются «тонкие клиенты» и средства терминального доступа на конечных рабочих местах;
- осуществлен перевод основной системы управления базами данных (СУБД) с версии Oracle 9 на Oracle 10g;
- в качестве клиентских используется спектр версий операционных систем: от Windows XP до Windows 7, а также Windows CE, Windows 7 Embedded для «тонких клиентов»;
- осуществлено обновление базовых версий модулей системы Интерин PROMIS с версии 4.2 до 4.5.

Опыт переходов показал, что созданная ИСУ «Интерин» достаточно устойчива к выполнению этих действий, все они проводились в штатном режиме без прерывания бизнес-процессов Поликлиники специалистами ИТ-службы Поликлиники в тесном контакте со специалистами организации, сопровождающей ИСУ «Интерин».

Переход к использованию комплексной системы позволил существенно повысить оперативность решения вопросов информатизации. Благодаря ориентации на комплексную автоматизацию бизнес-процессов в рамках единой системы удалось добиться, например, следующего результата: введение в Поликлинике учета услуг ОМС и налаживание взаимодействия со страховой компанией (СК), когда от момента решения о начале работ до первой рабочей выгрузки данных в СК системы ОМС прошел 1 мес. За этот месяц было выполнено большое количество программных и организационных мероприятий, в том числе:

- согласование справочника услуг Поликлиники со справочником ОМС;
- установка типового модуля Интерин PROMIS «Взаимодействие с СК ОМС»;
- адаптация модулей ИСУ «Интерин» к специфике, необходимой для отчетности в СК ОМС (диагнозы по каждой услуге и др.);
- согласование форматов выгрузки;
- обучение персонала.

Естественно, что после первой рабочей выгрузки понадобилось еще некоторое время (примерно 2 мес) на окончательную отладку всех механизмов, включая внесение правил экспертизы финального массива данных, подлежащего к выгрузке, с учетом специфики Поликлиники. Однако основной объем работ удалось выполнить за 1 мес, что для лечебного учреждения, которое никогда не работало по программе ОМС, — очень хороший результат. Очень большую роль в этом достижении сыграло наличие комплексной медицинской системы и как следствие общий высокий уровень компьютерной грамотности специалистов Поликлиники: врачей, специалистов отдела медицинской статистики, специалистов ИТ-отдела.

¹ "Облачные" вычисления (англ. cloud computing) в информатике — это модель обеспечения повсеместного и удобного сетевого доступа по требованию к общему пулу конфигурируемых вычислительных ресурсов (например, сетям передачи данных, серверам, устройствам хранения данных, приложениям и сервисам — как вместе, так и по отдельности), которые могут быть оперативно предоставлены и освобождены с минимальными эксплуатационными затратами и/или обращениями к провайдеру [3].

Важным направлением текущей деятельности является решение вопросов информационной безопасности [7], в первую очередь в части защиты персональных данных. Руководством Поликлиники эта деятельность рассматривается не как бремя, которое «свалилось» на ЛПУ в виде требований закона о защите персональных данных (ФЗ-152), а, с учетом обслуживаемого контингента, как необходимая мера по защите ИСУ. Вследствие меняющейся нормативной базы, в частности такого важного аспекта, как классификация МИС в качестве систем обработки персональных данных [6], а также сложности задачи в целом создана и внедрена «Подсистема информационной безопасности». Данный модуль в настоящий момент проходит сертификацию в Федеральной службе по техническому и экспортному контролю (ФСТЭК России). Поликлиника оснащена сертифицированным ФСТЭК оборудованием и программным обеспечением для построения системы защиты (аппаратные ключи для оборудования рабочих мест, аппаратные и программные средства защиты от несанкционированного доступа клиентских и узловых элементов системы, брандмауэр). Проведен необходимый инструктаж персонала, разработана организационно-распорядительная документация.

Взгляд в будущее: единая государственная информационная система в сфере здравоохранения и МИС ЛПУ

В последние годы в Минздраве были существенно активизированы работы по информатизации отрасли, а именно по созданию единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (Система). Это очень важно, поскольку есть целый ряд вопросов по информатизации, которые невозможно решать на уровне ЛПУ. В первую очередь это:

- стандартизация (единые справочники, протоколы, единые форматы данных, в том числе ЭМК);
- работа с различного рода регуляторами от лица всей отрасли (в том числе с ФСТЭК и ФСБ — по вопросам информационной безопасности),
- организация центров сертификации (для качественного решения вопросов применения электронной подписи в медицине),
- реализация общегосударственных программных компонент (различного рода реестры),
- совершенствование законодательства и нормативной базы по вопросам информатизации отрасли.

Следует отметить, что в настоящий момент ИСУ «Интерин» в поликлинике удовлетворяла требованиям Минздрава к системам, разворачиваемым в ЛПУ, в том числе по разделу «рекомендовано».

Подобное внимание к вопросам развития информационных технологий со стороны Минздрава и установление четких критериев к МИС авторы настоящей статьи в целом оценивают положительно. При этом по отдельным вопросам имеют свое мнение. В частности, это касается места «облачных» технологий в реализации Системы, определенного согласно «Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» [4, 5], утвержденной приказом № 364 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 апреля 2011 г.

Наш опыт информатизации крупного ЛПУ свидетельствует о том, что водораздел между «облачными» техноло-

гиями и традиционными проходит по следующей линии. Все процессы оперативного характера (в первую очередь лечебно-диагностический процесс) должны быть информатизированы традиционным способом, так как в крупной поликлинике даже минимальный простой или снижение скорости отклика системы ниже порогового значения приводит к полной остановке деятельности всего учреждения в целом. При этом текущая стадия развития технологий и каналов связи, на наш взгляд, пока не позволяет полностью централизовать подобные процессы в удаленном «облаке», хотя и, как показывает наш опыт, позволяет создавать локальное «облако» на уровне ЛПУ с применением современных платформ ведущих разработчиков системного программного обеспечения.

Что касается применимости технологий работы в удаленных «облаках», возможно перенесение в них процессов, не предъявляющих жестких требований по оперативности, да к тому же требующих централизации данных — например, таких, как передача квартальной и годовой статистической отчетности. Иными словами, необходимо не выбирать лучшую из этих технологий, а использовать обе, определив для каждой ее нишу в соответствии со свойствами и уровнем развития ИТ в целом, так и в учреждении в частности.

В заключение констатируем, что на фоне общей заинтересованности работами Минздрава, при совпадении в целом целей информатизации (несмотря на различие акцентов) Поликлиника, несмотря на свою ведомственную принадлежность, могла бы стать заинтересованным клиентом ряда федеральных и региональных компонент Системы Министерства здравоохранения.

Литература

1. Назаренко Г.И., Гулиев Я.И., Ермаков Д.Е. Медицинские информационные системы: теория и практика / Под ред. Г.И. Назаренко, Г.С. Осипова. - М.: Физматлит, 2005. — С. 320.
2. Гулиев Я.И., Малых В.И. Прецедентный учет прямых затрат в медицинских информационных системах // Врач и информационные технологии. 2011. № 1, с. 26-32.
3. Mell P., Grance T. The NIST Definition of Cloud Computing / Recommendations of the National Institute of Standards and Technology. <http://csrc.nist.gov/publications/nistpubs/800-145/SP800-145.pdf>
4. Концепция создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 апреля 2011 г. № 364. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/informatics/21/Prilozhenie.doc>
5. Официальный перечень поручений Правительству РФ по итогам совещания в Твери. <http://news.kremlin.ru/news/8738>
6. Методические рекомендации для организации защиты информации при обработке персональных данных в учреждениях здравоохранения, социальной сферы, труда и занятости. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/informatics/5>
7. Федеральный закон №261-ФЗ от 25 июля 2011 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «О персональных данных»».

Маркеры сердечной недостаточности в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с мерцательной аритмией

А.В. Колесникова, А.Я. Ивлева, Е.С. Минина, Ю.А. Воронцова
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

С целью выявления у пациентов с мерцательной аритмией (МА) и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) клинических, лабораторных и эхокардиографических признаков скрытой сердечной недостаточности (СН), изучения клинической эффективности Диувера в группу наблюдения включены 108 пациентов с постоянной формой МА (средний возраст 69 ± 8 лет) с ФВ ЛЖ выше 50%, низким и средним уровнем риска кардиотромбоэмболий по шкале CHADS2, жалобами на ухудшение состояния, утомляемость, одышку при выполнении привычных физических нагрузок.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с МА и нормальной фракцией выброса левого желудочка при появлении клинических признаков ухудшения состояния с уменьшением толерантности физических нагрузок. Полученные в исследовании результаты позволяют выделить пациентов со скрытой СН для комбинированной терапии с дополнительным использованием Диувера, а также коррекции антитромботической терапии в соответствии с возрастающим при СН риском кардиотромбоэмболий по шкале CHADS2. На основании анализа маркеров СН установлено, что наиболее клинически объективными критериями СН при МА у лиц с ФВ ЛЖ более 50 % являются уровень МНУП не менее 50 пг/л и результаты 6-минутного теста ходьбы.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность.

To reveal patients with cardiac fibrillation (CF), preserved fraction of left ventricular ejection (VE) and with clinical, laboratory and echocardiographic signs of latent cardiac insufficiency (CI) as well as to study Diuver clinical effectiveness 108 patients have been taken into the study. These patients had a constant form of cardiac fibrillation (average age 69 ± 8), fraction of left ventricular ejection above 50%, low and medium risk factor for cardiothromboembolism by scale CHADS2 as well as complaints for worsening of their state, fatigability and breathlessness at physical exertions.

Results obtained indicate that brain natriuretic peptide (BNP) levels have a definite diagnostic value in patients with cardiac fibrillation and normal fraction of left ventricular ejection if they have clinical signs of worsening in their state and signs of decreased tolerance to physical exertions. Findings of this trial have allowed to separate a group of patients with latent cardiac insufficiency for combined therapy and additional Diuver application. These findings can also be used for correcting antithrombotic therapy depending on how quick a cardiothromboembolism risk develops by scale CHADS2. The CI marker analysis has shown that the most clinically objective CI criteria in patients with CF and VE more than 50% are BNP levels not less than 50 pg/ml and results of 6-min walk.

Key words: brain natriuretic peptide, cardiac fibrillation, cardiac insufficiency.

В многочисленной группе пациентов с мерцательной аритмией (МА) неклапанного генеза более чем в 75% основным патогенетическим фактором, провоцирующим МА, является артериальная гипертензия (АГ). Сердечная недостаточность (СН) при сохранной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у таких пациентов диагностируется только на стадии декомпенсации, поскольку ранние клинические симптомы перегрузки по малому кругу с развитием одышки при небольших физических нагрузках часто трактуются как следствие нарушения ритма как такового. Отсутствие диагноза СН при МА имеет негативные клинические последствия для выбора тактики превентивной антитромботической терапии вследствие недооценки риска кардиотромбоэмболий (КТЭ) по шкале CHADS2, а также вследствие отсутствия терапии, направленной на гемодинамическую разгрузку сердца. Клинические исследования по изучению роли мозгового натрийуретического пептида (МНУП), специфического биохимического маркера СН,

в диагностике диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с МА очень немногочисленны. При этом установлено, что при фибрилляции предсердий (ФП) частота ишемического инсульта находится в тесной корреляции с концентрацией в крови МНУП, независимо от выраженности клинических признаков ДД ЛЖ [1, 2]. Полагают, что повышение уровня МНУП при МА может быть следствием нарушения внутрисердечной гемодинамики и перегрузки предсердий. В связи с этим важны дальнейшие исследования для определения диагностического значения уровня МНУП при МА для верификации диастолической сердечной недостаточности (ДСН) на ранней стадии.

Имеющиеся данные о возможности мочегонного препарата торасемида (Диувера) не только гемодинамически разгружать сердце при гипervолемии, но и блокировать альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшать фиброз и улучшать диастолическую функцию миокарда [3] послужили основанием исследования эффек-

тивности Диувера для оптимизации медикаментозной терапии, направленной на поддержание гемодинамики при ДД ЛЖ у пациентов с ФП и клиническими признаками перегрузки сердца.

Целью нашего исследования являлось выявление у пациентов с МА и сохранной ФВ ЛЖ клинических, лабораторных и эхокардиографических признаков скрытой СН и исследование клинической эффективности Диувера.

Материалы и методы

В открытом проспективном исследовании принимали участие 108 пациентов с постоянной формой МА (средний возраст 69 ± 8 лет), мужчин — 63 (58%) и женщин — 45 (42%), с ФВ ЛЖ выше 50%, низким и средним уровнем риска КТЭ по шкале CHADS₂, жалобами на ухудшение состояния, утомляемость, одышку при выполнении привычных физических нагрузок. Клинические показатели представлены в табл. 1.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали больных с МА и наличием клинически выраженных признаков декомпенсации СН (одышка в покое, ортопноэ, влажные хрипы в легких, рентгенологические признаки венозного застоя в легких, периферические отеки, набухание яремных вен, частота сердечных сокращений более 120 в минуту), пациентов с риском кровотечения выше 3 баллов по шкале HAS-BLED, с эрозивным гастритом, с нескоррированной гипертензией (систолическое АД выше 150 мм рт.ст.), тяжелой анемией (гемоглобин ниже 9 г/дл, гематокрит ниже 33%), клинически выраженным гипотиреозом, диагностированными кардиомиопатиями, заболеваниями, обусловленными патологией соединительной ткани, клапанными пороками сердца.

Клинически значимых отклонений показателей липидного профиля, лабораторных показателей функции почек не обнаружено.

Артериальное давление регистрировали общепринятым методом сфигмоманометрии на правой руке в положении пациента сидя, после 10 мин отдыха. За уровень АД принимали среднее значение двух измерений, произведенных с интервалом 2 мин.

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) в

покое для исследования структуры и функции сердца проводили на ультразвуковом аппарате «Vivid 7 GE» датчиком 2-3,5 МГц по стандартной методике в В- и М-режимах с регистрацией толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка в диастоле, конечного систолического и конечного диастолического размеров левого желудочка, переднезаднего диаметра левого предсердия, размера и объема левого предсердия (ЛП) и расчетом ФВ по модифицированному методу Симпсона. Массу миокарда левого желудочка определяли по формуле R.Devereux, N Reichek. Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда к площади поверхности тела.

Исследование диастолической функции ЛЖ проводили с помощью импульсно-волновой доплерографии. Анализ трансмитрального доплеровского потока проводили в 3 сердечных циклах. Оценивали следующие показатели трансмитрального потока: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E , см/с), время замедления скорости кровотока в раннюю фазу диастолы (DT , с), время изоволюметрического расслабления ($IVRT$, мс). С помощью тканевого доплера на уровне фиброзного кольца митрального клапана оценивали раннюю диастолическую скорость смещения предсердий в области межжелудочковой перегородки (e' , см/с), раннюю диастолическую скорость смещения предсердий в области ЗС ЛЖ (e'' , см/с), отношение ранней диастолической скорости кровотока к ранней диастолической скорости смещения предсердий в области МЖП и задней стенки ЛЖ (E/e'). Признаками нарушения диастолической функции ЛЖ считали увеличение $IVRT$ более 90 мс и/или увеличение отношения E/e' более 15.

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) определяли методом ферментативного иммунологического анализа на микрочастицах (MEIA) в плазме крови, стабилизированной ЭДТА, на автоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе AXSYM system ABBOTT (США). Значения нормального показателя МНУП — от 0 до 28,9 пкомоль/л. Уровень холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (США).

Шестиминутный тест ходьбы (6-MTX) проводили по стандартной методике с использованием шагомера производства фирмы Oregon Scientific (США) для расчета дистанции.

Качество жизни оценивали по Миннесотскому опроснику качества жизни у больных ХСН (MLHFQ), заполняемому пациентами. Также проводилась оценка клинических признаков и симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000) и шкале одышки Борга.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы «Биостат». Данные представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (m) для количественных переменных и в виде процентных отношений для качественных переменных. Для определения диагностической ценности маркера СН МНУП проводили логистический регрессионный анализ с включением показателей 108 пациентов. Связь между количественными переменными оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. При проведении параметрического анализа

Таблица 1
Клинические показатели в группе пациентов ($n=108$), включенных в исследование

Показатель	Величина
Длительность ФП, годы ($M \pm m$)	$9,1 \pm 0,16$
АГ, n (%)	97 (90%)
Длительность АГ, годы ($M \pm m$)	$15,4 \pm 5$
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19 (18%)
ИБС, n (%)	76 (70%)
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (9,3%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	9 (8%)/15 (14%)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — общее нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия сравнимых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 90% пациентов АГ предшествовала развитию ФП (рис. 1). Сахарный диабет 2-го типа выявлен ранее у 18% пациентов. В исследование были включены пациенты с медикаментозно скорректированным уровнем гликемии.

Исследования проводили на фоне применения ле-

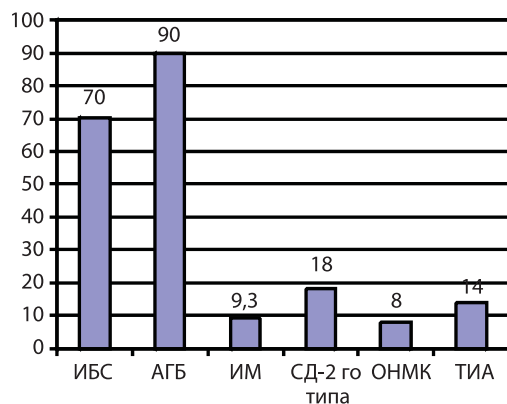


Рис. 1. Распространенность заболеваний, предшествовавших развитию МА у пациентов группы наблюдения в (%).

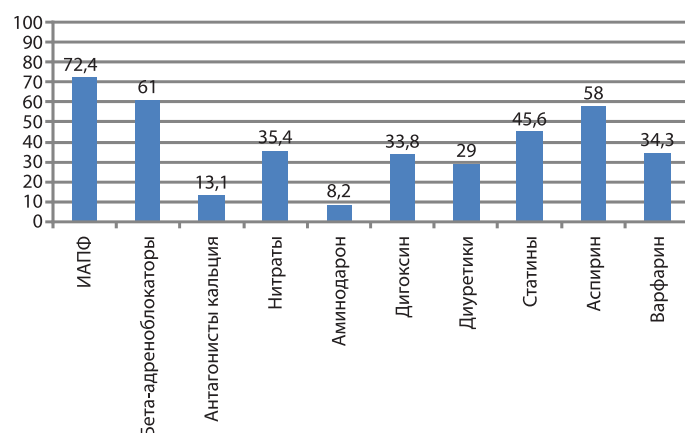


Рис. 2. Лекарственная терапия в группе наблюдения. Диуретики использовались в дозах, рекомендуемых в качестве антигипертензивных средств. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (в %).

карственных средств, соответствующих современным стандартам терапии пациентов с АГ и ФП (рис. 2). Все пациенты, получавшие варфарин, были проинструктированы о пищевом рационе, необходимом для адекватного и стабильного поддержания витамина К с исключением траволечения и пищевых добавок. Антагонист витамина К варфарин использовали с контролем международного нормализованного отношения с целевым показателем в диапазоне 2–3.

Оценка значимости уровня МНУП для верификации диагноза СН у пациентов с МА

Для выявления связи между клиническими проявлениями СН и уровнем эндогенного биохимического маркера СН МНУП был проведен анализ результатов 6-минутного теста ходьбы (6-МТХ), качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у

Таблица 2

Средние показатели оценки признаков СН у пациентов с МА в 4 группах, сформированных в зависимости от уровня МНУП

Показатель	МНУП, пкмоль/л			
	до 28,9	до 50	до 100	выше 100
Возраст, годы	72±9	68,3±14	76±12	77±8
Число пациентов	20 (18,6%)	24 (22,2%)	32 (29,6%)	32 (29,6%)
ДД ЛЖ Е/е' > 15 IVRT > 90 мс	8±2 82±5	10,4±4 86,8±6	10,6±2 107,3±12	16±3 107±10
Переднезадний размер ЛП, см	4,5±0,7	4,7±0,5	4,9±0,6	4,8±0,3
ФВ ЛЖ, %	61±3,2	51±5,8	63±4,3	58±4,2
Дистанция 6-МТХ, м	368±46	344±38	307±45*	248±18**
Средний балл по MLHFQ	28±2,3	33±6,9	46±5,9	55±7,3
Средний балл по ШОКС	1±0,05	1,82±0,76	2,91±0,83	3,78±1,76

Примечание. * – достоверность различий с показателем в группах с уровнем МНУП до 50 пкмоль/л при $p < 0,05$; ** – достоверность различий с показателем в группах с уровнем МНУП до 50 пкмоль/л при $p < 0,01$.

больных ХСН (MLHFQ), шкале оценки клинического состояния ШОКС в 4 группах пациентов с ФП, стратифицированных по уровню МНУП (табл. 2). Вклад уровня МНУП в прогнозирование развития клинически выраженной СН оценивали наряду с другими признаками ухудшения гемодинамики у пациентов с МА и скрытой СН. В табл. 2 наряду с показателем уровня МНУП представлены полученные результаты при оценке клинических признаков СН, а также структурные и функциональные изменения в сердце, выявляемые при ЭхоКГ.

У 88 больных с уровнем МНУП не ниже 50 пкмоль/л зарегистрированы значительные ограничения при выполнении 6-МТХ. Средний показатель дистанции соответствовал 278 ± 32 м. В этой группе больных при оценке качества жизни количество баллов по Миннесотскому опроснику (MLHFQ) выше, чем у пациентов с более низким уровнем МНУП.

При ЭхоКГ переднезадний размер ЛП существенно превышал соответствующий средний показатель в группе сравнения с уровнем МНУП менее 50 пкмоль/л.

Эффективность Диувера

Для исследования эффективности торасемида (Диувера) была сформирована группа с наибольшей вероятностью наличия скрытой СН. В группу были включены пациенты с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках, с уровнем МНУП не ниже 50 пкмоль/л, с признаками нарушения диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ – увеличение IVRT более 90 мс и/или увеличение отношения Е/е' более 15, дистанцией по 6-МТХ не более 350 м. Продолжительность курса лечения Диувером составляла 12 нед.

Таблица 3
Динамика комплекса диагностических признаков у пациентов со скрытой СН (NYHA I-II) по завершении 12-недельного курса терапии Диувером

Показатель	Исходно	Через 12 нед
МНУП, пкмоль/л	77,6±22,4	72,3±21,2
Средний балл по шкале одышки Борга	7,1±0,03	4,2±1,6*
Дистанция 6-МТХ, м	301±35	383±22*
Средний балл по MLHFQ	46±5,9	34±4,2
Средний балл по ШОКС	2,91±0,83	2,0±0,75

Результаты оценки динамики переносимости физических нагрузок по 6-МТХ, клинических симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000) и шкале одышки Борга представлены в табл. 3.

У 29 (27%) пациентов улучшилось качество жизни, главным образом вследствие улучшения переносимости физических нагрузок. Дистанция по 6-МТХ в среднем возросла на 25%.

Достоверного снижения МНУП в нашем исследовании не зарегистрировано, в отличие от результатов, полученных при более продолжительном лечении пациентов в исследовании М. Yamato и соавт. [3].

Таким образом, применение Диувера сопровождалось достоверной положительной динамикой клинических признаков СН у пациентов с МА и сохранной ФВ ЛЖ, что имеет важное клиническое значение и служит основанием для использования Диувера в качестве монотерапии при лечении этой группы пациентов, для которых в настоящее время методология медикаментозной терапии не разработана. Более того, положительная ди-

намика в клиническом состоянии пациентов является дополнительным объективным свидетельством наличия у них скрытой СН.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня МНУП у пациентов с МА и нормальной ФВ ЛЖ при появлении клинических признаков ухудшения состояния с уменьшением толерантности физических нагрузок.

2. Полученные в нашем исследовании результаты позволяют выделить пациентов со скрытой СН для комбинированной терапии с дополнительным использованием Диувера, а также коррекции антитромботической терапии в соответствии с возрастающим при СН риском КТЭ по шкале CHADS2.

3. На основании анализа маркеров СН установлено, что наиболее клинически объективными критериями СН при МА у лиц с ФВ>50 % являются уровень МНУП не менее 50 пкмоль/л и результаты 6-МТХ.

Литература

1. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure in patients with dyspnea. *Am. J. Coll Cardiol.* 2002; 39 920: 202-209.
2. Magnusson M., Jovinge S., Riderg E. et al. Natriuretic peptides as indicators of cardiac remodeling in hypertensive patients. *Blood Press.* 2009; 26: 1-8.
3. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2003; 67(5): 384-90.

Особенности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у больных с бронхообструктивными заболеваниями

С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, Н.А. Хомякова
ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

В статье рассматриваются вопросы лекарственного взаимодействия, развития побочных эффектов у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, которым необходимо проведение эрадикационной терапии. Показано, что лекарственные взаимодействия наблюдаются в подавляющем большинстве случаев при одновременном назначении 5 препаратов и более. Поскольку проведение эрадикационной терапии подразумевает добавление как минимум 3 лекарственных средств, из которых антибактериальные препараты строго регламентированы, крайне желательно использование ингибитора протонной помпы с более низкой аффинностью к цитохрому P450. С учетом имеющихся сведений о лекарственных взаимодействиях авторы полагают, что у пациентов с полиморбидностью прочим антисекреторным препаратам следует предпочесть пантопразол.

Ключевые слова: полипрагмазия, лекарственное взаимодействие, побочное действие, эрадикационная терапия, пантопразол.

The article touches questions on drug interactions, side-effects in patients with bronchoobstructive diseases who need eradication therapy. It has been shown that drug interaction is seen if five and more preparations are prescribed simultaneously. As far as eradication therapy implies addition of minimum 3 preparations out of which antibacterial preparations are strictly regulated, it is extremely desirable to use a proton pump inhibitor with less affinity to cytochrome P450.

The available information on drug interactions makes authors to suggest that Pantoprazol is more preferable in patients with polymorbidity than other antisecretion preparations.

Key words: polypragmasia, drug interaction, side-effects, eradication therapy, Pantoprazol.

Полипрагмазия (от греч. polys — многочисленный, многие и pragma — действие, предмет, вещь) — одновременное (нередко необоснованное) назначение множества лекарственных средств (ЛС) или лечебных процедур. Существует и другой близкий по смыслу термин — полифармация (polypharmacy), обозначающий одновременное назначение больному нескольких ЛС.

Попадая в организм человека, ЛС не только действуют на патологический процесс, но и вступают во взаимодействие друг с другом. Рациональным сочетанием препаратов удается в ряде случаев повысить их терапевтическую эффективность, изменить особенности фармакокинетики и фармакодинамики, уменьшить токсичность. Вместе с тем хорошо известно, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям. По данным статистических исследований, в результате взаимодействия ЛС развивается около 50% побочных реакций на препараты, а среди пациентов, умерших в результате побочных реакций на лекарства, приблизительно 30% погибли в результате взаимодействия препаратов. Поэтому с целью предотвращения неблагоприятных эффектов, снижения эффективности одного и/или обоих из применяемых препаратов, наиболее оправданным является подбор комбинации ЛС с наименьшей степенью взаимодействия.

Необходимо также учитывать зависимость между возрастом и подверженностью лекарственным взаимодействиям. Более того, для многих препаратов встает проблема индивидуального подбора дозы для пациентов пожилого возраста.

Исходя из этого, на современном этапе развития медицины становится очевидной значимость оценки возможных лекарственных взаимодействий при подборе терапии. В связи с продолжающимся старением населения необходимо учитывать постоянный рост числа пациентов в возрасте старше 65 лет, которым требуется одновременное

назначение нескольких препаратов, что приводит к увеличению процента неблагоприятных лекарственных взаимодействий. К сожалению, на данный момент не существует адекватных мер слежения за этим процессом. Установлено, что полипрагмазия встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% — более старшего возраста. Доказано, что прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов. Прием 5 ЛС увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100% [6]. В одном из зарубежных исследований было продемонстрировано, что среднее количество препаратов, принимаемых пациентами (как назначенных докторами, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев доктор не знал точно, что принимают их пациенты.

По данным National Center for Health Statistics [14], число американцев, которые принимали хотя бы один рецептурный препарат, увеличилось с 43,5% в период с 1999 по 2000 г. до 48,3% с 2007 по 2008 гг. Число пациентов, принимавших 2 рецептурных препарата и более, возросло с 25,4 до 31,2% за этот промежуток времени, а 5 препаратов и более — с 6,3 до 10,7%. В 2007–2008 гг. принимали как минимум одно лекарственное средство 48,3% американцев в возрасте от 20 до 59 лет, а в возрастной группе 60 лет и старше — 88,4%, причем 76,3% принимали 2 или более рецептурных препарата в предшествующий опросу месяц, а 37% — 5 и более.

Проведенный нами анализ 100 амбулаторных карт пациентов поликлиники в возрасте старше 60 лет показал, что 19 больных получают от 1 до 3 препаратов в месяц, 38 человек — 4–5 препаратов, 24 — 6–7, 14 больных — 8–9, а 5 человек — более 10 препаратов.

Таким образом, взаимодействие лекарственных препаратов в современных условиях является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины. Знания об основных лекарственных взаимодействиях

позволяют врачу повысить безопасность проводимой терапии. *Под взаимодействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого.* Чаще это приводит к появлению побочных реакций, однако иногда может быть и клинически выгодным. К медикаментозным средствам, которые склонны провоцировать взаимодействия, относятся, например, препараты, активно связывающиеся с белками и вытесняющие препарат—объект из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.).

Объектом взаимодействия чаще становятся препараты, у которых высока зависимость эффекта от дозы и даже ее незначительное изменение сопровождается существенным изменением терапевтического эффекта. Препараты с низким коэффициентом соотношения токсического и терапевтического действия (т.е. такие медикаменты, у которых совсем небольшое увеличение терапевтической дозы приводит к токсическому действию) также подвержены взаимодействию, вызывающему повышение их токсичности. Все это относится, в частности, к антикоагулянтам, гипотензивным препаратам, сердечным гликозидам, теофиллинам.

В современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения их заболевания (заболеваний), проблема лекарственного взаимодействия представляется крайне важной. Ведь неблагоприятные явления, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия, могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности (передозировке) и как следствие к быстрому проявлению побочных эффектов. Практикующему врачу крайне важно иметь представление об основных механизмах лекарственного взаимодействия, так как во многих случаях потенциальное взаимодействие можно предвидеть на основе знаний о препарате (биодоступность, механизм элиминации, спектр побочных эффектов).

Однако существуют и более простые пути решения данной проблемы. Так, взаимодействие может быть предотвращено за счет отказа от одновременного назначения взаимодействующих препаратов. Примером является использование рациональных комбинаций ингаляционных бронхолитиков и кортикостероидов для лечения бронхо-обструктивных заболеваний, что позволяет не только избежать побочных эффектов, но и усилить эффективность терапии. Кроме того, необходимо более широко использовать ЛС, которые в силу своих фармакокинетических свойств практически не вступают в лекарственные взаимодействия и, следовательно, легко сочетаются с другими медикаментами. В свете вышесказанного становится понятным, что рациональная фармакотерапия пациентов пожилого возраста, нередко имеющих несколько утяжеляющих друг друга заболеваний, представляет собой сложную и актуальную на сегодня проблему. В частности, можно обратиться к рассмотрению случаев проведения эрадикационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смерти в мире, причем ее эпидемиологические показатели продолжают расти [9]. По мнению экспертов ВОЗ, в мире насчитывается около 210 млн больных ХОБЛ. По данным Минздравсоцразвития РФ, общее число больных

ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких в РФ в 2006 г. достигло 2,4 млн человек [10, 13].

ХОБЛ характеризуется частично обратимым (с течением времени необратимым) ограничением скорости воздушного потока, индуцированным особой воспалительной реакцией на действие вдыхаемых патогенных частиц и газов. Обструкция дыхательных путей медленно неуклонно прогрессирует и приводит к более тяжелым расстройствам газообменной функции легких, формируется хроническая дыхательная недостаточность. Заболевание проявляется наряду с легочными (хронический кашель, продукция мокроты, прогрессирующая, персистирующая одышка) существенными внелегочными проявлениями, являющимися следствием гипоксии (снижение массы тела, мышечная слабость, остеопороз). Среди причин развития внелегочных проявлений важное место занимает системное воспаление, вовлекающее в процесс различные органы и системы, а также гипоксемия, малоподвижный образ жизни. Течение ХОБЛ часто осложняется развитием хронического легочного сердца, а легочная гипертензия и недостаточность кровообращения при этом служат основной причиной ранней инвалидизации и смертности больных [2, 7].

Долгое время больной ХОБЛ не предъявляет жалоб, полагая, что кашель, особенно у курильщика, является нормальным состоянием, свойственным любому человеку, и даже одышка, появляющаяся на фоне физической нагрузки, расценивается в рамках возрастных изменений или детренированности. Одышка же, связанная с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока в процессе формирования необратимых изменений в бронхиальном дереве и паренхиме легких, у больного появляется после 45 лет. Временной интервал от момента появления одышки до тяжелой дыхательной недостаточности, обездвиживающей пациента, может варьировать в широких пределах. Однако нередко случаи, когда пациент, постепенно адаптируясь к одышке, обращается за медицинской помощью на фоне обострения, имея тяжелую бронхообструкцию. Эксперты Европейского респираторного общества, оценивая адекватность терапии у больных ХОБЛ, сделали следующие выводы: получают лечение от 2,1 до 14,6% больных ХОБЛ при легкой стадии, 9,7–34% больных при средней стадии и 36,4–65,4% пациентов при тяжелой стадии заболевания.

Современная фармакотерапия ХОБЛ включает применение как бронхолитиков (β_2 -агонистов, м-холинолитиков, теофиллинов), так и противовоспалительных препаратов. И если использование бронхолитиков играет центральную роль в симптоматической терапии (уровень доказательности А), то вопросы назначения кортикостероидов остаются спорными. Крупномасштабные клинические исследования показывают, что длительная монотерапия ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) уменьшает выраженность симптомов и число обострений заболевания, улучшает качество жизни больных. Однако регулярная терапия ИГКС рекомендована пациентам с клиническими симптомами ХОБЛ, ОФВ1 < 50% от должного (ХОБЛ III и IV стадии) и повторяющимися обострениями (3 и более за последние 3 года), причем ИГКС назначают только на фоне регулярной бронхолитической терапии [2]. Системные кортикостероиды назначают также при обострении ХОБЛ со снижением ОФВ1 < 50% (преднизолон 30–40

мг в сутки в течение 10–14 дней) наряду с антибактериальной терапией при наличии клинических признаков бронхиальной обструкции. Длительное лечение системными ГКС не рекомендуется в связи с неблагоприятным соотношением эффективности и риска, так как приводит к различным нежелательным явлениям, в том числе стероидной миопатии, остеопорозу, эрозивно-язвенным поражениям желудочно-кишечного тракта.

Если на I–II стадии можно ограничиться применением ингаляционных и пероральных бронхолитиков, то лечение ХОБЛ III и IV стадий требует добавления кортикостероидов (ингаляционно или системно). Следует отметить, что объем терапии у этой группы пациентов увеличивается также за счет препаратов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых осложнений, связанных с нарастанием явлений правожелудочковой недостаточности, особенно при обострении заболевания. Кроме того, при ХОБЛ наблюдаются значительные дефекты мукоцилиарного клиренса, продукция бронхиального секрета с высокой вязкостью и адгезивностью, что может вызывать дополнительную бронхообструкцию. В этом случае применение муколитических лекарственных средств наряду с указанными ранее является патогенетически обоснованным [7].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что нередко в практике врача встречаются больные, страдающие ХОБЛ, тяжесть состояния которых определяется не только тяжестью основного заболевания, но и сопутствующими заболеваниями, коррекция которых требует назначения нескольких ЛС одновременно, а обострение хронического заболевания еще более усугубляет эту задачу.

Рассматривая вопрос об эрадикационной терапии инфекции хеликобактер пилори, необходимо напомнить, что в марте 2005 г. во Флоренции был принят Консенсус Маастрихт-3 по диагностике и лечению инфекции хеликобактер пилори [12]. Касаясь схем эрадикационной терапии, эксперты констатировали, что тройная терапия — ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (метронидазол) — остается рекомендованной терапией первой линии. При этом сделана оговорка, что кларитромицин и метронидазол целесообразно назначать только с учетом чувствительности микроорганизма к ним в данном регионе. А при наличии высокой устойчивости следует приступить к терапии второй линии, состав которой не изменился со времени Маастрихт-2, за исключением увеличения дозы метронидазола до 1500 мг/сут. В схемы второй линии также была введена тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе, амоксициллин 2000 мг/сут в комбинации с тетрациклином (2000 мг/сут) или фуразолидоном (400 мг/сут). Сроки лечения рекомендовано пролонгировать до 14 дней. Российские рекомендации полностью согласуются с решениями III Маастрихтского консенсуса. Принятый в ноябре 2010 г. четвертый Маастрихтский консенсус повторяет принципиальные подходы к терапии, согласованные экспертами ранее.

В то же время, если антибактериальные препараты, необходимые для элиминации микроорганизма, были однозначно определены, то эксперты не указали, какой конкретно ИПП целесообразно применять в схемах эрадикационной терапии.

ИПП являются последней генерацией антисекреторных средств, действующих непосредственно на про-

тонную помпу париетальной клетки, ингибируя ее активность и обеспечивая выраженный антисекреторный эффект независимо от природы кислотостимулирующего фактора. По мере накопления практического опыта были выработаны подходы к дифференцированному использованию различных ИПП в зависимости от особенностей их фармакодинамики [5].

Различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоблокирующего эффекта (зависит от их pH-селективности), взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Установлено, что все ИПП, за исключением пантопразола, обратимо связывают или цистеин-813, или цистеин-321 (лансопразол) протонной помпы, что приводит к ковалентной блокаде протонной помпы. В отличие от них пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами помпы — 813 и 822 [4]. Последний цистеин имеет уникальное значение, так как именно он обеспечивает устойчивость связывания и длительность ингибирования протонной помпы и, соответственно, блокады продукции кислоты. Поэтому после прекращения приема других ИПП кислотность восстанавливается за счет нарушения химической связи с протонной помпой, а при использовании пантопразола — преимущественно в результате синтеза новых помп. В итоге время восстановления секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, а пантопразола — приблизительно 46 ч, т.е. пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [3, 5, 8, 15, 16].

В печени все ИПП подвергаются экстенсивному метаболизму при участии цитохромной системы P450. Это полифункциональная ферментная система, имеющая в своем составе около 250 установленных на сегодня изоферментов, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе ряда биологически активных субстанций. Описан такой феномен, как полиморфизм P450, смысл которого состоит в различной активности некоторых изоферментов системы цитохрома у отдельных индивидуумов. Феномен полиморфизма имеет ряд клинически значимых следствий, среди которых наиболее важными являются генетически детерминированное снижение скорости метаболизма поступившего в организм ЛС и неизбежное межлекарственное взаимодействие вследствие увеличения нагрузки на соответствующие изоферменты цитохрома P450. Именно поэтому, метаболизируясь в печени и влияя на микросомальные ферменты гепатоцитов, большинство ИПП ингибируют метаболизм многих ЛС, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β -адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, кларитромицин [11].

В этой связи в случаях, когда необходим сочетанный прием нескольких препаратов, а спектр антимикробных средств регламентирован, крайне желательно использовать ИПП с более низкой аффинностью к цитохрому P450, т.е. с минимальным влиянием на микросомальные ферменты гепатоцитов. Этому условию вполне отвечает пантопразол, который по этому параметру превосходит все другие ИПП [1, 5, 6, 15, 16].

Исследования последних лет, касающиеся исходов эрадикационной терапии с применением пантопразола,

убедительно доказали, что с применением последнего удается добиться требуемого уровня элиминации микроорганизма (85% и более).

В 2010 г. в России был зарегистрирован пантопрозол, выпускаемый компанией КРКА под названием «Нольпаза». Данный препарат не аккумулируется в организме, а повторные приемы в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Более того, с учетом особенностей метаболизма нет необходимости в специальном подборе дозы препарата у пожилых больных или пациентов с почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Поэтому, проводя эрадикационную терапию в условиях неизбежной полифармации, из всех существующих ИПП наиболее оправданным представляется выбор пантопрозола (Нольпазы).

В качестве иллюстрации приводим одно из наших клинических наблюдений.

Пациент М., 1946 года рождения, наблюдается в поликлинике с диагнозом ХОБЛ тяжелого персистирующего течения, эмфизема легких. Дыхательная недостаточность II-III степени. Хроническое легочное сердце. Недостаточность кровообращения I степени. Гипертоническая болезнь II стадии. Дискогенная компрессионная радикулопатия L_5S_1 . Грыжа межпозвоночного диска L_5S_1 . Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Табакокурение в анамнезе 28 пачко/лет, не курит с 2005 г.

По поводу ХОБЛ пациент около 2 лет постоянно получает бронходилататоры и ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах – серетид мультидиск 50/500 мкг 2 раза в день, спирава 18 мкг в сутки, ингаляции беродуала в виде дозированного аэрозоля или через небулайзер, АЦЦ 600 мг в сутки, что не исключает дополнительного применения пульмикотра через небулайзер в дозе 500 – 1000 мкг и кортикостероидов системно, а по показаниям и антибактериальных препаратов на фоне обострения заболевания 2 – 3 раза в год.

Помимо этого, постоянно принимает арифон-ретард 2,5 мг по поводу гипертонической болезни и периодически различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – найз, аркоксия, мовалис, диклофенак – в связи с рецидивирующим болевым синдромом в области пояснично-крестцового отдела позвоночника.

На фоне вирусной респираторной инфекции у пациента развилось обострение ХОБЛ, что потребовало госпитализации и дополнительного лечения антибактериальными препаратами, системными кортикостероидами внутривенно и перорально. В результате проведенного лечения признаки бронхолегочной инфекции регрессировали, бронхиальная обструкция уменьшилась. Однако через 2 нед после выписки из стационара у пациента усилились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, иррадиировавшие в правую ногу по задненаружной поверхности бедра и голени, онемение по наружной поверхности стопы.

При обращении в поликлинику больной предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, кашель с трудно отделяемой слизистой мокротой, заложенность в груди, боль в пояснице и правой ноге, слабость, быструю утомляемость.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы бледные, цианотичные. Отмеча-

ется пастозность стоп. При перкуссии над легкими звук коробочный, при аускультации – дыхание ослабленное везикулярное, выслушиваются рассеянные сухие хрипы, усиливающиеся при форсированном дыхании. Частота дыханий 19 в минуту, при движении до 22 в минуту. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Частота сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление 160/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не пальпируется. «Пузырные» симптомы отрицательные. Стул со склонностью к запорам. Дизурии нет. Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Поза анталгическая, дефанс мышц спины. Боль при пальпации паравертебральных точек в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ограничение при движении вниз, в стороны. Определяется гипестезия L_5S_1 справа. Положительные симптомы натяжения. Сухожильные рефлексы справа снижены. Ахиллов рефлекс справа отсутствует. Тазовые функции сохранены.

По данным исследования функции внешнего дыхания сохраняются вентиляционные нарушения по смешанному типу: генерализованная обструкция III-IV степени (ОФВ1 43%), рестрикция II степени (ЖЕЛ 64%). Сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии SpO_2 91–89% (гипоксия 1–2-й степени), которая снижается при физической нагрузке до 86%.

При дополнительном обследовании компьютерная томография выявлена грыжа диска нижнего поясничного и верхнего крестцового отделов позвоночника на фоне динамической нестабильности данных отделов и выраженного остеопороза (снижение минерализации костной ткани до 32%), вызванной как хронической гипоксией, так и периодически проводимыми курсами лечения системными кортикостероидами.

По поводу обострения дискогенной компрессионной радикулопатии L_5S_1 с выраженным мышечно-тоническим и корешковым синдромом пациенту были дополнительно назначены анальгетики группы НПВС внутримышечно и перорально (диклофенак, мовалис), миодакалм (150 мг 3 раза в день). Болевой синдром несколько уменьшился, но через неделю от начала лечения у пациента появились почти постоянные тупые ноющие боли в эпигастральной области, уменьшавшиеся после приема пищи, ночные боли, тошнота, изжога, неприятный привкус во рту.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря, признаки нарушения моторики желудка.

Учитывая характер жалоб больного, результаты осмотра и эзофагографии, была выполнена эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС), при которой: пищевод свободно проходим, слизистая розовая, кардия смыкается не полностью. Слизистая желудка отечна, рыхловата. Складки утолщены, в антруме по всем стенкам определяются множественные эрозии размером 0,2–0,4 см с бурым налетом (биопсия крупной эрозии по передней стенке + ХЕЛПИЛ-тест). Перистальтика активная. Луковица двенадцатиперстной кишки среднего объема, слизистая отечная, по задней стенке определяется язва размером 0,5 см. Слизистая постбульбарных отделов отечная, пастозная. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Острые эрозии антрального отдела желудка. Хеликобактер пилори ++++. Недостаточность кардии.

Учитывая необходимость проведения противоязвенной и эрадикационной терапии, больному, вынужденному ежедневно принимать 7 лекарственных препаратов для лечения основных заболеваний, во избежание развития побочных эффектов, для снижения риска нежелательных лекарственных взаимодействий был рекомендован 10-дневный курс эрадикационной терапии: пантопразол (Нольпаза) 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг х 2 раза в день, с последующим четырехнедельным приемом пантопразола (Нольпазы) 20 мг ежедневно, утром, до первого приема пищи.

К 3-му дню терапии больной отметил полное прекращение болей, изжоги. Проведенная на 28-й день контрольная ЭГДС выявила полное рубцевание язвенного дефекта и эрозий. Никакого отрицательного влияния на самочувствие и состояние пациента рекомендованная терапия пантопразолом не оказала, никаких нежелательных побочных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при ведении пациентов, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, утяжеляющих друг друга. Необходимо помнить, что лечение основного заболевания или его обострения может вызвать обострение другого, и назначать рациональную фармакотерапию, учитывая возможное лекарственное взаимодействие.

Литература

1. Афонин А.В., Молчанова А.Ю., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. //Российские медицинские вести. 2009. - № 3. - С. 1-4.
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Под редакцией А.Г. Чучалина. Пересмотр 2008 г. - М.: Атмосфера. - С. 19-22, 60-72.

3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. //РМЖ. 2003. - № 2. - С. 43-48.
4. Исаков В.А. //Клиническая фармакология и терапия. 2004. - № 1. - С. 26-32.
5. Логинов А.Ф. //Фарматека. 2009. - № 13. - С. 29-33.
6. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: в 2-х т. Т. 1; пер. с англ. - М.: Медицина, 1991. 656 с.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», СПб.: «Невский диалект», 1998. Сс. 23-25, 192-195, 275-280
8. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Овчинникова Н.И., Иванов А.Н., Солуянова И.П. // Фарматека. 2008. - № 13. - С. 62-67.
9. Calverley P.M., Walker P. //N. Engl. J Med 2004; 350: 2645-53.
10. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., Vermeire P.A., Buist A.S. et al. //Eur Respir J 2006; 27(1): 188-207
11. Huber R., Hartman M., Bliesath H. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 34 (5): 185-94.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. //Gut 2007; 56 (6): 772-81.
13. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A. et al. //Lancet 2005; 366 (95): 1875-81.
14. National Center for Health Statistics: "NCHS Data Brief No 42, September 2010"//www. Webmd.com.
15. Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets package insert. Philadelphia: Wyeth Laboratories; 2000.
16. Sachs G. //ALTANA Pharma Symposium. 2002; 9-10.

Лечение воспалительных заболеваний нижних отделов женских половых путей с использованием озонотерапии

Е.И. Шарапова, Л.Н. Молчанова, Л.В. Василенко
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Цель исследования заключалась в оценке эффективности озонотерапии при лечении воспалительных заболеваний нижних отделов половой системы специфической и неспецифической этиологии у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. Процедуры проводили на озонаторе портативном «Орион-СИ», группу исследования составила 81 пациентка в возрасте от 21 года до 69 лет. В результате работы доказана целесообразность и эффективность применения медицинского озона в комплексном лечении цервицитов и кольпитов, а также атрофических вагинитов как в качестве комплексной терапии, так и в качестве монотерапии, особенно у женщин менопаузального возраста.

Ключевые слова: воспалительные заболевания нижних отделов половой системы у женщин, озонотерапия.

The goal of the present study is to evaluate effectiveness of ozonotherapy for treating inflammatory diseases in lower parts of female genitalia of specific and nonspecific etiology in women of reproductive and menopause age. Procedures were done with portable ozonator "Orion-SI". The trial group consisted of 81 women aged 21-69.

The work performed has shown that medical ozon is a reasonable and effective tool in the complex treatment of cervicitis, colpitis and atrophic vaginitis both as monotherapy and complex therapy, especially in women of menopause age.

Key words: inflammatory diseases in lower parts of female genitalia, ozonotherapy.

Воспалительные процессы нижних отделов женских половых органов (кольпиты, цервициты) составляют 60-65% гинекологических заболеваний [4,15]. Во многих странах мира, в том числе и в России, отмечен рост распространенности вагинальных инфекций, которые прочно занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости [5, 6, 17]. Слизистая оболочка влагалища и шейки матки является пограничным барьером между верхним этажом генитального тракта и внешней средой и в репродуктивном возрасте постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов, среди которых наиболее агрессивное влияние оказывают различные инфекции [2, 8, 14]. В зависимости от возбудителя выделяют воспалительные заболевания неспецифической и специфической этиологии. К первой группе относят воспалительные процессы, вызванные стафилококками, кишечной палочкой, стрептококками, синегнойной палочкой, ко 2-й группе — обусловленные трихомонадами, гонококками, кандидами, вирусами, микоплазмами, хламидиями и т.п. В менопаузальном периоде атрофические вагиниты обусловлены дефицитом эстрогенов, который блокирует митотическую активность параэпителиальных эпителиев, а следовательно, и пролиферацию влагалищного эпителия. Следствием прекращения пролиферативных процессов является исчезновение гликогена, а из вагинального биотопа частично или полностью элиминируется его основной компонент — лактобациллы. Происходит колонизация влагалища как экзогенными микроорганизмами, так и эндогенной флорой, возрастает роль условно-патогенных микроорганизмов. В этих условиях увеличивается риск возникновения атрофических вагинитов инфекционного генеза.

Существующие традиционные методы терапии инфекций половой сферы с применением этиотропных бактериальных и химиотерапевтических препаратов оказывают кратковременное действие, особенно при лечении хронических рецидивирующих форм заболеваний. Это обусловлено не только изменением чувствительно-

сти и возникновением резистентности возбудителей к применяемым антибактериальным препаратам, побочными эффектами проводимой терапии (аллергические реакции, дисбактериоз, иммуносупрессивное действие), но и отсутствием воздействия терапии на измененную тканевую реактивность и местный иммунитет [1, 3, 5, 13]. Обладая определенной эффективностью, лекарственные препараты влекут за собой риск дальнейшего дисбиоза влагалища и не способствуют улучшению местного иммунитета, несмотря на использование препаратов, содержащих лактобациллы. Антисептики способствуют колонизации слизистой условно-патогенными микроорганизмами. Развивающийся на этом фоне так называемый синдром иммунологической недостаточности может привести как к длительной персистенции возбудителя, к частым рецидивам заболевания, так и к возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы, поскольку восстановление иммунного статуса и нормализация микробиоценоза происходят в недостаточном объеме [19, 20].

В последнее время в связи с ростом аллергизации населения, снижением чувствительности к антибиотикам, удорожанием лекарственных препаратов и огромным количеством их побочных эффектов все более популярными становятся немедикаментозные методы лечения, в том числе и озонотерапия [7, 12]. Среди новых альтернативных методов лечения озонотерапия заслуженно получает все большее распространение во всем мире. Озонотерапия как технически несложная, экономичная и эффективная процедура давно имеет распространение в мире, а с 90-х годов прошлого века нашла широкое применение в области акушерства и гинекологии. Широкое клиническое применение озонотерапии как неспецифического лечебного фактора связано с тем, что озон оказывает антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, антистрессовое, анальгезирующее, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, усиливает микроциркуляцию, корригирует нарушения перекисного окисления липидов и повышает эффективность антиок-

сидантной защиты [9, 11]. Озон — это природный «антибиотик», который оказывает прямое окислительное действие на мембрану микроорганизмов, убивая практически все виды патогенных микробов, грибов и вирусов. Озонотерапия, являясь надежным средством санации влагалища у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями нижних отделов гениталий, не оказывает повреждающего действия на сапрофиты и также служит восстановлению собственных защитных возможностей организма, способствуя нормализации местного иммунитета слизистой влагалища [16, 17].

Цель настоящей работы — оценить эффективность применения озонотерапии при лечении воспалительных заболеваний нижних отделов половой системы у женщин репродуктивного и менопаузального возраста как в качестве монотерапии, так и в качестве комплексной терапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе акушерско-гинекологического отделения ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ в период с 2009 по 2010 г. у 81 пациентки в возрасте от 21 года до 69 лет. По структуре заболеваемости пациентки были распределены следующим образом: кольпиты и цервициты неспецифической этиологии, в том числе бактериальный вагиноз — 36 пациенток (44,5 %), кольпиты и цервициты специфической этиологии — 27 (33,4%) и атрофические вагиниты — 18 (22,1%) пациенток.

Диагностика кольпитов и цервицитов как неспецифической, так и специфической этиологии основывалась на характерном анамнезе, данных гинекологического исследования, включая кольпоскопию, и бактериоскопических исследованиях. Пациентки предъявляли жалобы на ощущение дискомфорта во влагалище, жжение и зуд в области наружных половых органов, обильные серозно-гнойные бели, при атрофических вагинитах преобладали сухость и зуд во влагалище, диспареуния. При исследовании с помощью влагалищных зеркал отмечалась гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки с точечными кровоизлияниями и обильные бели. Кольпоскопическая картина характеризовалась повышенным количеством секрета, гиперемией слизистой влагалища, наружного покрова шейки матки и области входа в цервикальный канал, отечностью слизистой оболочки с неравномерным ее окрашиванием при пробе Шиллера, с характерной крапчатостью за счет чередования мелкоочечных йоднегативных и йодопозитивных участков. При атрофическом вагините кольпоскопически характерными были истончение слизистой влагалища, кровоточивость, петехиальные кровоизлияния, многочисленные просвечивающиеся капилляры. Исследование флоры влагалища и цервикального канала проводили с помощью бактериоскопических, бактериологических методов и методом полимеразной цепной реакции ПЦР.

Вагинальные манипуляции с озоном проводили на гинекологическом кресле в виде проточных инфузий смеси O_2/O_3 с предварительной обработкой влагалища дистиллированной водой с целью увлажнения слизистой, что предотвращало ее высушивание. «Проточный озон» подавался с помощью внутривлагалищного наконечника через гинекологическое зеркало Куско.

Введение озона во влагалище в газовой фазе обеспечивает наиболее полный контакт действующего агента с эпителием влагалища, имеющего складчатое строение, и применяется для лечения широко распространенных заболеваний нижнего отдела половых путей (вульвовагинит, бактериальный вагиноз, экзо- и эндоцервицит).

Противопоказаниями к озонотерапии являются состояние гипокоагуляции, инфаркт миокарда, острый алкогольный психоз, судорожный синдром, острый панкреатит, тиреотоксикоз, индивидуальная непереносимость озона [10].

Процедуры проводили на озонаторе портативном «Орион-СИ» (ОП1-М) с комплектом насадок для применения в гинекологии для лечения инфекционных заболеваний половых органов. Озонатор (ОП1-М) — отечественная разработка, производится на территории России из материалов и комплектующих деталей российского производства.

Основные технические параметры озонатора «Орион-Си (ОП1-М)»:

Масса — 3,5 кг.

Источник питания — бытовая электросеть 220 В.

Потребляемая мощность — не более 70 Вт.

Габариты — 25 • 20 • 12 см.

Источник озона — атмосферный воздух.

Производительность, max — не менее 6 г/ч.

Концентрация озона на выходе — не менее 250 мг/м³.

Озонатор — устройство для получения озона (O_3). Озон является аллотропной модификацией кислорода, содержащей в молекуле три атома кислорода. В большинстве случаев исходным веществом для синтеза озона выступает молекулярный кислород (O_2), а сам процесс описывается уравнением $3O_2 \rightarrow 2O_3$. Эта реакция является эндотермичной и легко обратимой, поэтому на практике применяется комплекс мер, способствующих максимальному смещению ее равновесия в сторону целевого продукта. Целью озонотерапии в активной фазе воспалительных заболеваний нижних отделов гениталий было достижение стабилизации и регрессирования процесса, в неактивной фазе — купирование синдрома.

Курс озонотерапии составил 5 сеансов в режиме «3» продолжительностью по 10 мин ежедневно.

Результаты и обсуждение

Пациентки были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 45 пациенток, которым озонотерапию проводили в качестве монотерапии, 2-ю группу — 36 пациенток, получавших лечение по традиционным схемам согласно нозологии в сочетании с озонотерапией. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, анамнестическим данным, заключениям кольпоскопических исследований и результатом бактериологического исследования и ПЦР. При обследовании женщин с воспалительными заболеваниями специфической этиологии уреаплазмоз был выявлен у 11 (40,7%) пациенток, микоплазмоз — у 5 (18,5%), генитальный герпес — у 4 (14,8%) и вирус папилломы человека — у 7 (25,9%) пациенток.

В 1-й группе медицинский озон в качестве монотерапии применяли у 19 (42,2%) пациенток с кольпитом и цервицитом неспецифической этиологии, у 16 (35,5%) — с воспалительными заболеваниями специфической этиологии и у 10 (22,3%) — с атрофическим вагинитом. Во 2-й группе комплексную терапию (озонотерапия в

сочетании с традиционными схемами лечения) проводили 17 (47,2%), 11 (30,5%) и 8 (24,3%) пациенткам соответственно. Пациентки обеих групп хорошо переносили лечение, побочных реакций не было.

Результаты исследования показали, что у 77 (95,1%) пациенток уже после 3-4 сеансов озонотерапии исчезала патологическая симптоматика (дискомфорт, зуд, сухость и жжение). Помимо исчезновения жалоб, прекращались выделения из половых путей, улучшалась объективная и кольпоскопическая картина кольпитов и цервицитов, отмечалась положительная динамика при исследовании мазков. Результаты анализа данных бактериоскопического исследования до и после проведения 5 сеансов озонотерапии показали, что озон оказывает бактерицидное действие как на патогенные, так и на условно-патогенные микроорганизмы. У 4 (4,9%) пациенток 1-й группы с воспалительными заболеваниями специфической этиологии после проведения озонотерапии без применения лекарственных препаратов сохранялась объективная и кольпоскопическая картина кольпита и цервицита. По результатам исследования мазков с помощью ПЦР у них были повторно выявлены инфекции, передающиеся половым путем (уреаплазмоз — у 2 пациенток, генитальный герпес — у 1, вирус папилломы человека — у 1). Пациенткам данной группы были назначены препараты по традиционным схемам лечения. Ни одного рецидива заболеваний в обеих исследуемых группах в течение 6 мес после проведенного курса не отмечено.

Заключение

Таким образом, применение медицинского озона оказывает благоприятное влияние на исход воспалительного процесса, уменьшает вероятность рецидива. Включение медицинского озона в комплексную терапию независимо от характера патологии значительно повышает результативность лечения, сокращая длительность терапии, уменьшая объем использования различных групп препаратов, снижая тем самым аллергизацию организма и экономические затраты пациентки, что особенно важно у пациенток менопаузального периода, так как они обычно применяют лекарственные препараты по другим нозологиям. Применение озонотерапии эффективно как в качестве монотерапии, так и в качестве комплексной терапии. Процедура озонотерапии не представляет трудностей и не дает побочных эффектов.

Литература

1. Агнаева Н.З. Комплексное лечение острых воспалительных заболеваний придатков матки с применением озono- и МИЛ-терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2001. - 23 с.
2. Болтович А.В. Клинико-патогенетическая характеристика и обоснование мембранно-стабилизирующей терапии хронических воспалений внутренних гениталий у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1986. - 23 с.
3. Гречканев Г.О. Научное обоснование использования медицинского озона в комплексном лечении некоторых акушерских осложнений и гинекологических заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2003. - 46 с.
4. Джигжжигия Л.К. Использование озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий, возникших на фоне внутриматочной контрацепции. Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2000 г.

5. Зуев В.М. Некоторые вопросы патогенеза, диагностика и комплексная терапия женщин с воспалительными процессами и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы: дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1998. - 302 с.
6. Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии: монография Н.Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2007. - 292 с: ил.
7. Конев С.В. Озонобиология: молекулярно-мембранные основы / С.В. Конев, В.К. Матус // Материалы 3-ей Всероссийской научно-практической конференции. Нижний Новгород, 1997. - С. 3-4.
8. Краснополянский В.И. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / В.И. Краснополянский, С.Н. Буянова, Н.А. Шуклина. М.: Медпресс, 1999. - 233 с.
9. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибкова И.А. Руководство по озонотерапии Н.Новгород: Изд-во «Вектор — ТиС», 2008. - с.326.
10. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии: Пособие для врачей. - Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2001. - 16 с.
11. Перетягин С.П. Техника озонотерапии: методическое письмо / С.П. Перетягин, Г.А. Бояринов, Н.М. Зеленев. Нижний Новгород, 1991.
12. Побединский Н.М., Зуев В.М., Джигбладзе Т.А. и др. Озонотерапия в гинекологической практике // Методические рекомендации. М., 1992.
13. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса / В.И. Покровский, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинов. М.: Наука, 1994. - 280 с.
14. Чеботарев В.В. Дискуссионные вопросы урогенитальных инфекций / В.В. Чеботарев // Российский журнал кожных и венерологических болезней. — 2002. - № 1. - С. 53-59.
15. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Дисс. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1996.
16. Application of ozonized oil as treatment of vulvovaginitis in patient intolerant to carbohydrates / B.R. Rodrigues et al.. Habana, 1990.
17. Bocci V. Ozone as bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. // J. Biol. Regulators and Homeostatic Agents. — 1997. — V.10, N2/3. — P. 31–53.
18. Bocci, V. Ozonotherapy today / V. Bocci // Proceeding of the XLL World Congress. -Lille, France, 1995. -Vol.3. -P.13-29.
19. Brook, I. Bacterial synergy in pelvic inflammatory disease / I. Brook // Arch. Gynecol. 1987. - Vol. 241, N 6. - P. 133-143.
20. Delafons G.S. Ozone therapy of sexualtransmissive diseases // Proceeding of the IX World Congress. New - York, 1989. - Vol. 3, - P. 96 - 99.
21. Eberhardt H.G. The efficacy of ozone therapy as an antibiotic. //Proceeding of Ozone World Congress. San Francisco, 1993. - P. M-1-18-M-1-34.
22. Immune system changes in inflamatory process during ozone therapy applicftions /Corcho I., Hernandez F., Reyes N. et al. // Abstracts of 2nd International Symposium on Ozone applications. Havana, 1997. - P. 12.
23. Rilling S., Viebahn R. The Use of Ozone in Medicine. New York: Haug. - 1987.

Диагностика и лечение анемий при заболеваниях органов женской репродуктивной системы

Н. И. Стуков¹, М. Н. Стрельникова², И. Н. Наумова³, Е. С. Минина¹

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²Государственное учреждение здравоохранения Москвы Городская поликлиника №70, Управления здравоохранения Западного административного округа Москвы,

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 173 больных с патологией женской репродуктивной системы. Цель исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и лечения анемий при гинекологических заболеваниях. Выявлено, что анемии при доброкачественных заболеваниях женской репродуктивной системы независимо от наличия нарушения менструальной функции являются железодефицитными, чаще возникают при миоме матки. У ряда больных определены неадекватно низкая продукция эритропоэтина, увеличение содержания гепцидина выше нормальных значений. Лечение необходимо проводить пероральными препаратами железа, доказана его эффективность, которая ниже при выраженной гипохромии эритроцитов и снижении процентного содержания эритрокариоцитов в костном мозге.

Ключевые слова: анемия, доброкачественные заболевания женской репродуктивной системы.

The present research uses findings obtained after examination and treatment of 173 patients with pathologies of female reproductive system. The aim of the present study was to optimize differential diagnostics and treatment of anaemias in gynecological diseases. It has been found out that anaemias in benign processes in the female reproductive system irrespective of disorders in their menstrual function are iron-deficient and develop most often in hysteromyoma. Some patients were revealed to have an inadequately low erythropoietin production and increased hepcidine levels. Treatment must include peroral iron preparations. Their effectiveness has been proven though it is less in marked erythrocyte hypochromia and decreased erythrocaridocyte levels in bone marrow.

Key words: anemia, benign diseases in female reproductive system.

Основной причиной развития анемии, т.е. снижения концентрации гемоглобина (Hb) в сыворотке крови ниже 120 г/л [4], считаются обильные месячные кровотечения, которые, как правило, связаны с наличием гинекологических заболеваний [1, 10]. Распространенность анемий у женщин детородного возраста в некоторых регионах России достигает 30 – 60% [5]; приблизительно 70 – 80% всех анемий являются железодефицитными (ЖДА) [6], другие развиваются в связи с наличием воспалительного, инфекционного или опухолевого заболевания и называются анемиями хронических болезней (АХБ). Они характеризуются неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина (ЭПО). ЖДА являются гипохромными анемиями с низким содержанием сывороточного железа (СЖ) и ферритина сыворотки (ФС) [1, 6]. Напротив, при АХБ на фоне функционального железодефицита, т.е. снижения СЖ, определяется повышение ФС, что в настоящее время объясняется высоким содержанием железорегуляторного белка гепцидина. Доказанные нарушения в иммунной системе при хронических болезнях способствуют высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА, тем самым утяжеляя течение процесса у этих пациенток [9, 13]. Тяжесть анемии существенно влияет на течение беременности [7], трудоспособность и качество жизни пациенток. В настоящее время установлено, что наиболее драматическим последствием анемии для здоровья человека является повышение риска материнской и детской смертности [11]. Разработаны рекомендации по лечению ЖДА с применением различных железосодержащих препаратов и методов их введения, описаны показания и сроки для применения того или иного метода [8]. Доказано, что антианемическую терапию при патологии женской репродуктивной системы необходимо проводить в сочетании с лечением основного заболевания [10]. Так, например, применение препаратов ре-

комбинантного эритропоэтина (рч-ЭПО) в сочетании с препаратами железа считается патогенетически обоснованным методом лечения анемии у больных с миомой матки. Это, вероятно, связано с синдромом неадекватно низкой продукцией ЭПО [2], что предполагает развитие анемии у этих пациенток по типу АХБ. Однако, кроме наличия связи с кровопотерей, в настоящее время нет других достоверных данных о влиянии патологического процесса и сопутствующих заболеваний на развитие анемии у гинекологических больных, а соответственно не разработаны и рекомендации по дополнительному обследованию и адекватному лечению данной категории пациенток. Не определен прогноз терапии анемий, связанных с заболеваниями женской репродуктивной системы.

Таким образом, большая частота встречаемости, разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне отмеченного в последнее время роста частоты гинекологических заболеваний доказывают необходимость разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных, патогенетически обоснованных методов лечения.

Цель настоящего исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и лечения анемий при гинекологических заболеваниях.

Материалы и методы

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 173 пациенток с заболеваниями репродуктивной системы: 54 больных фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки (дисплазия шейки матки, лейкоплакия шейки матки, хронический цервицит, полип цервикального канала, миома шейки матки), 37 – с гиперплазией эндометрия, полипом эн-

дометрия, эндометритом, 33 — с доброкачественными и пограничными опухолями яичников (киста, цистаденома, эндометриодная киста), 41 — с миомой матки, 8 пациенток с менометроррагиями неясного генеза.

Лабораторные методы обследования:

- клинический анализ крови с определением гемоглобина (Hb, г/л), эритроцитов (RBC, $\cdot 10^{12}/л$), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН, пг), ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови с определением СЖ (мкмоль/л), ФС (мкг/л);
- ЭПО (МЕ/л), гепсидин (мг/л), фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1 α , нг/л), двухвалентный металлотранспортер (ДМТ-1, нг/л), ферропортин (ФРТ, нг/л);
- цитологическое исследование пунктата костного мозга.

Из 173 пациенток анемия выявлена у 91.

Диагноз ЖДА устанавливали при наличии Hb < 120 г/л, гипохромного характера анемии (МСН < 27 пг, MCV < 80 фл, цветовой показатель < 0,8), абсолютного дефицита железа (СЖ < 12 мкмоль/л и ФС < 30 мкг/л). Если были выявлены лабораторные критерии АХБ, тогда данные анемии классифицировались как ЖДА + АХБ. Критерии АХБ: низкая продукция ЭПО, неадекватная степени тяжести анемии — отношение логарифма определяемого (О) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО}$) < 0,9 [12], увеличение гепсидина выше референсных значений [3].

Субъективное состояние, определяющее качество жизни, у гинекологических больных оценивали по относительному количеству пациенток с наличием любого из симптомов анемии (слабость, головокружение).

Эффективность лечения анемии оценивали через 4 нед от его начала по следующим параметрам: прирост Hb за время лечения, улучшение субъективного состояния больных до и после терапии препаратами железа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft office Excel 2007.

Оценку адекватности продукции ЭПО тяжести анемии в группе гинекологических больных с анемией проводили с помощью $O/P \log \text{ЭПО}$ [3]. В качестве модели адекватности продукции ЭПО степени анемии использовали зависимость Hb — ЭПО, полученную в эталонной группе больных с постгеморрагической ЖДА (12 больных с постгеморрагической анемией при заболеваниях желудочно-кишечного тракта).

Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Сравнение параметров проводили по данным среднего значения признака $\pm$ стандартная ошибка (m). При альтернативной форме учета проводили статистическую оценку нулевого и 100% эффекта. Для определения статистической значимости различий применяли t -критерий Стьюдента. Зависимость показателей определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r) и его значимости — $t(r)$. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследовали распространенность анемии в общей группе гинекологических больных, которая выявлена у 38% пациенток, наиболее часто (65%) — у больных миомой матки, что статистически значимо выше, чем в общей группе ($p < 0,001$).

В целом анемии при гинекологических заболеваниях определены как железодефицитные — гипохромные гиперрегенераторные анемии с низким содержанием СЖ и ФС, что доказано корреляцией Hb — МСН в группе гинекологических больных с анемиями ($r = 0,35$, $p < 0,05$), повышением количества ретикулоцитов в группе больных с анемией до $24,5 \pm 0,35\%$ выше нормы (5 — 15%), снижением СЖ до $4,3 \pm 0,72$ мкмоль/л, ФС до $7,4 \pm 3,6$ мкг/л.

В рамках проведенного исследования оценивали адекватность содержания ЭПО степени тяжести анемии у 9 пациенток с гинекологической патологией (миома матки, хронический сальпингоофорит, киста яичника, дисплазия шейки матки). Установлено статистически значимое снижение содержания ЭПО ($70,6 \pm 51,5$ МЕ/л, $p < 0,05$) у гинекологических больных с концентрацией Hb $77,8 \pm 13,8$ г/л по сравнению с аналогичным показателем в эталонной группе ($295,7 \pm 267,1$ МЕ/л), имеющих сходные показатели Hb ($70,4 \pm 14,3$ г/л). Показатель $O/P \log \text{ЭПО}$ в исследуемой группе составил $0,89 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о неадекватном содержании ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО} < 0,9$) [3].

Полученные данные подтверждают влияние хронической болезни на развитие анемии при патологии женской репродуктивной системы как одной из основных причин ее развития. На основании проведенного исследования клинической картины заболевания, содержания ФС и ЭПО была разработана схема дифференциальной диагностики анемий при гинекологических заболеваниях (см. рисунок).

С учетом того, что анемия наиболее часто встречается при миоме матки, причем в группе больных с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом средние показатели Hb находятся в пределах анемии легкой степени ($107,89 \pm 20,10$ г/л), данная патология отнесена к заболеваниям с высоким риском развития анемии. По полученным данным, назначение препаратов железа показано всем гинекологическим больным при уровне Hb ниже 120 г/л, больным с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом независимо от концентрации Hb с учетом объема лечебных мероприятий.

Для получения дополнительных данных о влиянии доброкачественных заболеваний женской репродуктивной системы на метаболизм железа провели изучение

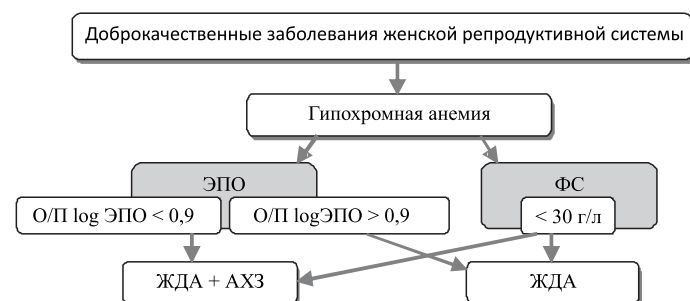


Рисунок. Схема дифференциальной диагностики анемий при гинекологических заболеваниях.

показателей HIF-1 α , гепцидина, ДМТ-1, ФРП у 14 гинекологических больных с анемией из общей группы. Выявлено повышение HIF-1 α (основного транскрипционного активатора эритропоэза) в сыворотке гинекологических больных ($7,18 \pm 8,62$ нг/л, норма — $1,5 - 6,0$ нг/л), что свидетельствует о выраженном влиянии дефицита кислорода и стимуляции выработки ЭПО. Доказано увеличение содержания гепцидина ($108,75 \pm 40,08$ мг/л, норма — $60 - 85$ мг/л), что приводит к дефициту ФРТ ($0,43 \pm 0,21$ нг/л, норма — $3,1 \pm 0,2$ нг/л), обеспечивающего транспорт молекул железа через мембрану эритроцита в периферическую кровь, что объясняет наличие ЖДА при заболеваниях женской репродуктивной системы, даже при отсутствии нарушений менструальной функции.

Коррекцию анемии при гинекологической патологии, заболеваниях ЖКТ и их сочетании проводили с использованием препаратов железа: сорбифер дурулес по 1 таблетке (100 мг железа II) 2 раза в день до нормализации всех эритроцитарных показателей (Hb, MCH, MCV, ЦП) и обмена железа (ФС). Изучили прогностические признаки и эффективность лечения ЖДА у 31 гинекологической больной из общей группы.

За основу определения прироста Hb взяли значение медианы изменения концентрации Hb в исследованной выборке в течение первого месяца лечения (min = 8 г/л в месяц, max = 54 г/л в месяц), которое составило около 30 г/л. Анализ результатов проведенного лечения ЖДА выявил прогностические признаки низкого прироста Hb за первый месяц лечения ЖДА (< 30 г/л в месяц): низкие показатели MCH ($19,1 \pm 4,3$ пг, $p < 0,05$), снижение содержания эритрокариоцитов в костном мозге при первичном обследовании ($18,4 \pm 7,6$ %) по сравнению с группой больных с приростом Hb > 30 г/л в месяц (MCH $25,0 \pm 4,1$ пг, эритрокариоцитов $45,8 \pm 8,4$ %), что может расцениваться как угнетение или блок эритропоэза.

При назначении препаратов железа гинекологическим больным с анемией не выявлено связи тяжести ЖДА и перспектив ее лечения. Проведенная антианемическая терапия у гинекологических больных показала свою эффективность: в течение первого месяца выявлен статистически значимый прирост концентрации Hb в общей группе гинекологических больных с ЖДА с $84,5 \pm 15,6$ до $103,2 \pm 8,2$ г/л ($p < 0,001$), уменьшилось количество пациенток со слабостью и головокружением с 18 из 31 (58%) до 5 (16%, $p < 0,01$).

Лечение ЖДА при гинекологических заболеваниях не приводит к быстрому подъему Hb при «функциональном дефиците» железа (выраженной гипохромии на фоне отсутствия различий в содержании СЖ и ФС) и при сужении эритроидного ростка кроветворения, которые могут рассматриваться как признаки АХБ. У данной категории больных при наличии тяжелой анемии следует проводить исследование обмена железа и ЭПО и при отсутствии ответа на лечение пероральными препаратами железа можно решить вопрос о смене тактики лечения. Рекомендовать назначение парентеральных препаратов железа при наличии стойкой гипохромии (так как доказано превышение содержания гепцидина при гинекологических заболеваниях и снижение ферропортина, что снижает биодоступность пероральных препаратов железа) или рч-ЭПО в качестве патогенетически обоснованной терапии АХБ. Применение рч-ЭПО в сочетании с препаратами железа показано при резистент-

ном течении ЖДА, доказанном снижении содержания ЭПО на фоне нормальных показателей ФС.

Проведена работа по изучению клинических симптомов анемий, эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей, ЭПО при гинекологических заболеваниях. Исследованы дополнительные параметры обмена железа и регулирующие его белки, маркеры воспаления в указанной группе больных. Таким образом, получены уникальные данные, позволяющие охарактеризовать и провести дифференциальную диагностику анемий, разработать лечебную тактику и выявить особенности ответа на лечение препаратами железа при заболеваниях женской репродуктивной системы.

Выводы

1. Анемии, возникающие вследствие заболеваний женской репродуктивной системы, независимо от наличия нарушения менструальной функции являются железодефицитными. Снижение концентрации гемоглобина выявлено у 38% гинекологических больных, чаще при миоме матки (65%, $p < 0,001$).

2. При анемиях, связанных с гинекологической патологией, у ряда больных выявлены неадекватно низкая продукция эритропоэтина ($O/P \log \text{ЭПО} = 0,89 \pm 0,1$, $p < 0,05$), увеличение содержания гепцидина выше референсных значений ($108,75 \pm 40,08$ мг/л). Полученные данные свидетельствуют, что у части пациенток ЖДА имеет признаки анемии хронических болезней.

3. Доказана эффективность использования железосодержащих препаратов в течение первого месяца у пациенток с анемией, связанной с доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Прирост концентрации гемоглобина при лечении ЖДА не зависит от тяжести анемии, ниже при наличии выраженной гипохромии эритроцитов ($19,1 \pm 4,3$ пг, $p < 0,05$) и снижении содержания эритрокариоцитов в костном мозге ($18,4 \pm 7,6$ %, $p < 0,05$).

Литература

1. Амелюшкина В. А. В кн. *Лабораторная диагностика* / ред. В.В.Долгов, О.П. Шевченко. — М.: Изд. «Реафарм». — 2005. — С. 107 — 109.
2. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н. // *Пробл. репродукции*. — 2004. — № 3. — С. 27 — 33.
3. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. // *Гематол. и трансфузиол.* — 2006. — № 5. — С. 31 — 34.
4. Козинец Г. И., Погорелов В. М. и др. *Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов* / *Практ. руководство*. — М.: Медицина XXI, 2006. — 256 с.
5. Козинец Г. И., Сарычева Т. Г., Луговская С. А. и др. *Гематологический атлас: настольное руководство врача — лаборанта*. — М.: Практическая медицина, 2008. — 187 с.
6. Луговская С. А., Почтарь М. Е. // *Клин. Лаб. диагност.* — 2002. — № 9. — С. 16.
7. Сидорова И. С., Гуриев Т. Д., Овсянникова, Т. В. / *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)* / Под ред. И. С. Сидоровой. — М.: МИА, 2002. — 349 с.

Отдаленные результаты комплексного лечения заболеваний гортани

В.Г. Тролль¹, С.Л. Таптапова¹, Т.А. Сергеева¹, Л.А. Михайлова¹, Н.Г. Чучуева², В.С. Козлов²

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

В работе проводилась оценка отдаленных результатов комплексного лечения заболеваний гортани различного генеза в амбулаторно-поликлинической практике. Под наблюдением находилось 102 пациента. Исследование включало анализ жалоб, анамнеза, оценку качества жизни на основании заполнения разработанной авторами анкеты, осмотр с проведением видеоларингоскопии. Восстановительное лечение включало дыхательную гимнастику (метод Э.Я. Золотаревой) и фонопедические упражнения (метод С.Л. Таптаповой).

После проведения комплексного лечения отмечались улучшение фонационного дыхания, голосовой функции, нормализация слизистой голосовых складок, восстановление их подвижности. Вероятность рецидивов полипозных изменений голосовых складок снижалась. Согласно данным анкетирования, полностью здоровыми после лечения себя считали 21,6% пациентов, значительное улучшение отмечено у 53,9%, незначительное улучшение – у 19,6%, отсутствие улучшения – у 4,9%.

Раннее обращение больных с заболеваниями гортани позволяет добиться успеха в 84–93% случаев. Сочетание традиционного местного лечения с дыхательной гимнастикой и фонопедией сокращает сроки реабилитации.

Ключевые слова: комплексное лечение гортани, отдаленные результаты.

The present work analyzes long-term results of complex treatment of larynx diseases of various genesis in the out-patient and polyclinical practice. 102 patients were followed-up. Researchers have developed and analyzed special questionnaires filled-in by the patients which included their complaints, anamnesis, quality of life, examination with a videolaryngoscope. Rehabilitative therapy included breathing gymnastics (by Zorotareva technique) and phonopedic exercises (Taptapova technique).

After their complex treatment patients had better phonation breathing, better vocal function, normalized mucous in the vocal cords and their restored mobility. A risk for polypous changes in the vocal cords decreased. According to questionnaire findings 21.6% of patients considered themselves to be completely healthy; 53.9% had marked considerable improvement; 19.6% – little improvement; no improvement – 4.9%. Early visiting a doctor is the best way to have successful treatment in 84–93%. A combination of traditional topical therapy with breathing gymnastics and phonopedic exercises reduces term of rehabilitation.

Key words: larynx complex therapy, long-term results.

За последние годы значительно увеличилось число людей, для которых голос является не только средством общения, но и «средством производства», обеспечивающим заработок и самореализацию. Заболевания гортани практически всегда сопровождаются тем или иным нарушением голосовой функции, которое нередко сохраняется и после устранения патологического процесса. Соответственно, для восстановления трудоспособности при патологии гортани необходимо не только удалить новообразование или вылечить воспалительный процесс, но и восстановить голос, что особенно важно у лиц «голосовых профессий» [2, 7–9, 14].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечебных и фонопедических мероприятий у больных, перенесших заболевание гортани и получивших полный курс комплексного лечения от 3 до 15 лет назад.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 102 пациента, из них 99 были трудоспособного возраста, а 3 лиц пенсионного возраста продолжали работать. Из них 87 человек проходили комплексное лечение 3–5 лет назад, 15 пациентов – от 5 до 15 лет назад. В табл. 1 и на рис. 1 представлено распределение больных по диагнозу. Так, паралич гортани был диагностирован у 15,6%, парез гортани – у 17,8%, хронический ларингит – у 16,6%, дисфония – у 10,9%, певческие узелки – у 13,7%, доброкачественные новообразования гортани – у 14,7%, контактные гранулемы – у 9,8%, папилломатоз гортани – у 1 больного (0,9%).

Для оценки эффективности проведенной терапии была разработана анкета, в которой пациентам предла-

галось оценить степень своей голосовой нагрузки, непосредственные результаты проведенного лечения, состояние голоса за период после проведенной терапии, динамику изменения голоса в сторону улучшения или ухудшения и вероятную причину данных изменений в последующие годы. Особое внимание в анкете было обращено на наличие или отсутствие вредных привычек (курение), а также на то, продолжает ли пациент работать по прежней

Таблица 1
Распределение больных по диагнозу

Диагноз		Количество больных	
		абс.	%
Паралич гортани:	односторонний	12	11,7
	двусторонний	4	3,9
Парез гортани:	односторонний	11	10,9
	двусторонний	7	6,8
Хронический ларингит		17	16,6
Дисфония		11	10,9
Певческие узелки		14	13,7
Доброкачественные новообразования гортани		15	14,7
Папилломатоз гортани		1	0,9
Контактные гранулемы гортани		10	9,8
Всего ...		102	100

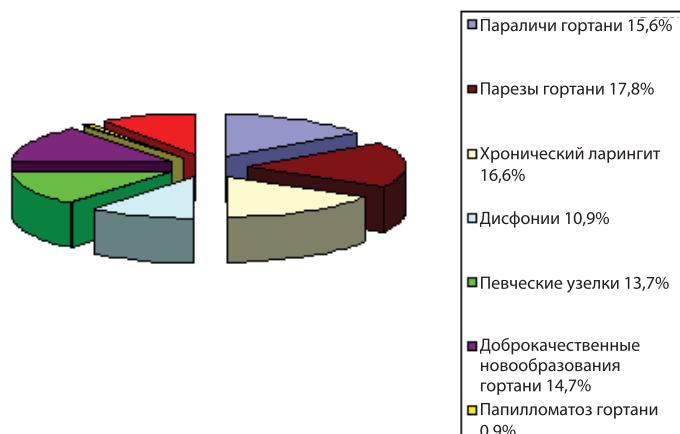


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от диагноза.

специальности или поменял род занятий из-за голосовых нарушений.

Пациентов приглашали на прием, предлагали им заполнить анкеты, затем проводили полный осмотр всех ЛОР-органов и эндостробоскопию гортани на эндостробоскопе «Атмос» с видеозаписью и распечаткой, что позволяло объективизировать и документировать результаты обследования.

Следует отметить, что 90 из 102 пациентов обратились за помощью в поликлинику в достаточно поздние сроки после начала заболевания (от нескольких месяцев до 3 лет). Причинами позднего обращения были: ожидание спонтанного восстановления голоса, неэффективность ранее проводившейся терапии, семейные или социальные обстоятельства. При этом у большинства больных уже выработалась патологическая фонация и имелось выраженное нарушение фонационного дыхания. Для коррекции этих изменений потребовалось достаточно длительное время - до 2-3 мес. В ранние сроки (до 2 мес от начала болезни) обратились 12 человек, что, естественно, сократило сроки восстановления голоса.

Основными видами лечения наблюдаемых больных были фонопедия и комплекс ЛФК. При этом следует отметить, что в каждой группе больных по показаниям проводились дополнительные лечебные мероприятия.

При параличах и парезах гортани они были минимальны и требовались только в тех случаях, когда у пациентов возникали катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Обычно это была стандартная противовоспалительная местная терапия, включавшая местные антибактериальные препараты - спреи (чаще всего Биопарокс), полоскания, таблетки для рассасывания. В случаях выраженного воспаления применяли антибактериальную терапию и десенсибилизирующие препараты. Большую опасность при возникновении ОРВИ у больных параличом гортани, особенно двусторонним, представляло развитие на этом фоне стеноза гортани. В подобных ситуациях в курс лечения включали топические кортикостероиды. Такие пациенты нуждались в пристальном наблюдении и при необходимости в госпитализации.

В случаях обострения хронического ларингита проводили курс лечения с применением местной, а иногда и общей антибиотикотерапии (рис. 2, 3). Выбор препарата осуществляли с учетом чувствительности микрофлоры. Лечение также включало в себя вливания в гортань различных препаратов в зависимости от характера процесса,

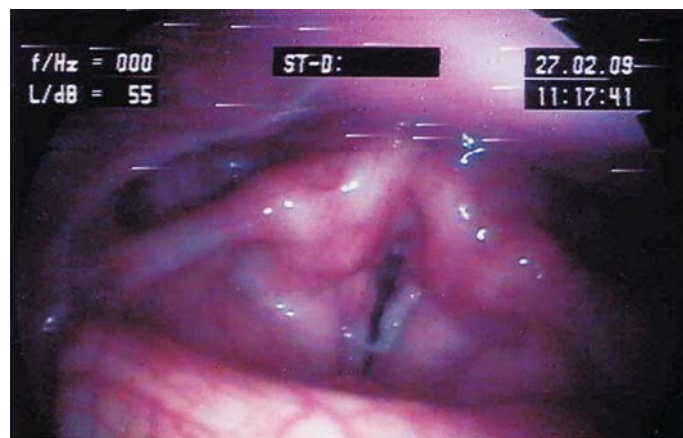


Рис. 2. Хронический ларингит, болезнь Рейнке-Гайека у больной Т., 45 лет, до лечения. Полипозные изменения голосовых складок.

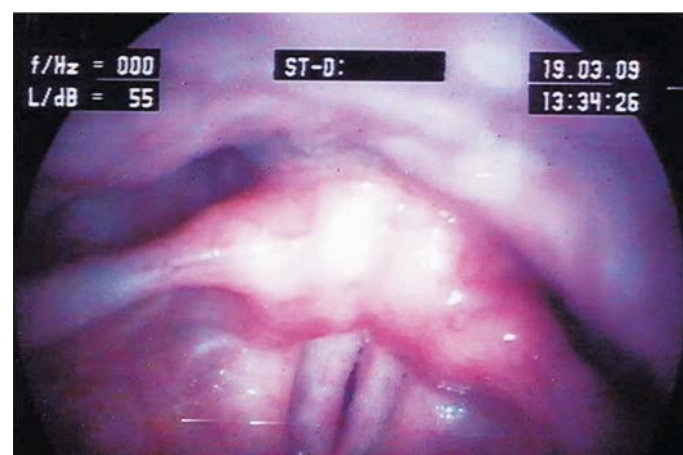


Рис. 3. Хронический ларингит, болезнь Рейнке-Гайека у больной Т., 45 лет, после лечения.

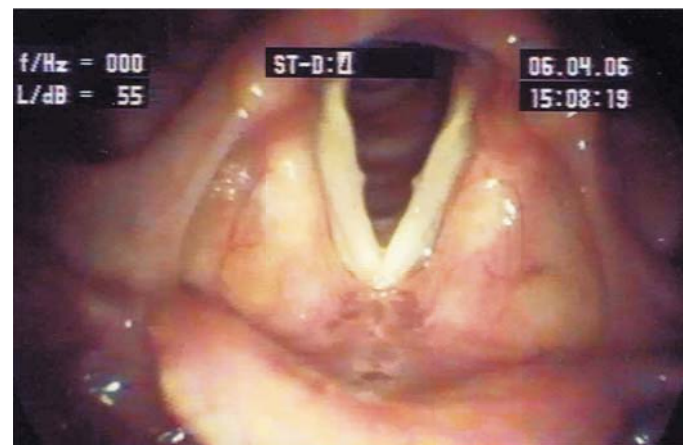


Рис. 4. Певческие узелки голосовых складок у больной Т., 34 лет, до лечения.

местную аэрозольную терапию, полоскания глотки, голосовой режим. При необходимости выдавали листок нетрудоспособности. После стихания явлений обострения приступали к ЛФК и фонопедии.

При наличии певческих узелков, если в момент обращения у пациента не было сопутствующих воспалительных изменений в гортани, занятия ЛФК и фонопедией начинали сразу (рис. 4, 5). При этом иногда, если узелки были жесткими, лечение дополняли вливаниями в гортань смесей, включающих лидазу. Необходимым услови-

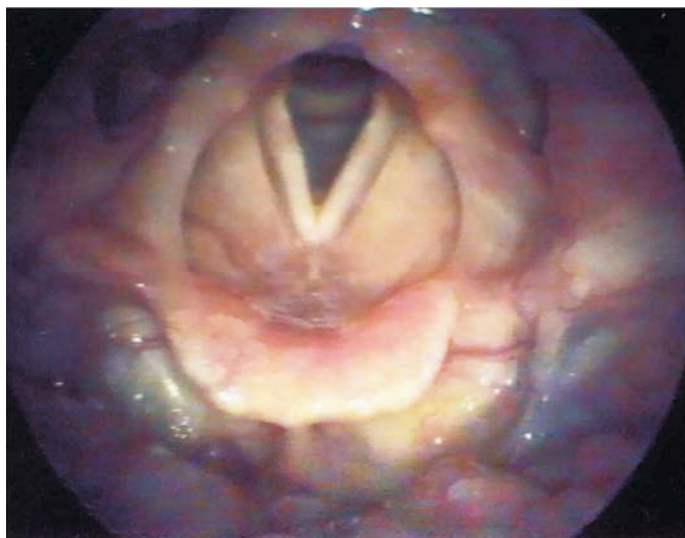


Рис. 5. Певческие узелки голосовых складок у больной Т., 34 лет, после лечения.

ем было также ограничение голосовой нагрузки.

Доброкачественные образования гортани в первую очередь требовали хирургического лечения и гистологической верификации (рис. 2, 3, 6, 7) [13]. Хирургическое лечение проводили в ЛОР-отделении ЦКБ. Операции выполняли под контролем микроскопа OPMI VARIO в условиях эндотрахеальной анестезии.

После гистологической верификации новообразования и заживления операционной раны приступали к ЛФК и фонопедии. Следует отметить, что все эти мероприятия начинались в раннем послеоперационном периоде, поскольку от сроков начала фонопедического лечения зависели ожидаемый эффект и возможность рецидивирования.

Нами наблюдался один больной папилломатозом гортани с многолетним анамнезом и многочисленными перенесенными операциями на гортани. За 10 лет наблюдения было отмечено, что в тех случаях, когда пациенту вскоре после очередной операции проводили полноценное фонопедическое лечение, улучшение голоса происходило быстрее и рецидив папилломатоза наступал значительно позднее, чем это происходило у того же больного, если лечение по каким-либо причинам не проводили.

Особый подход требовался к пациентам с контактными гранулемами гортани. Если гранулема была большая, то вначале больной подвергался хирургическому лечению

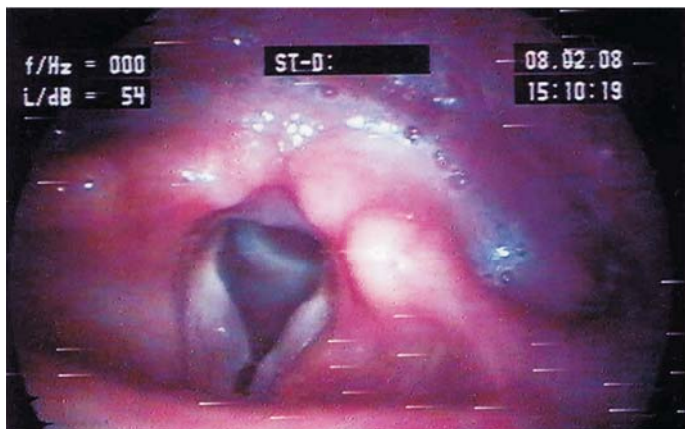


Рис. 6. Болезнь Рейнке-Гайека у больной Б., 42 лет, до лечения. Полипозные изменения голосовых складок.

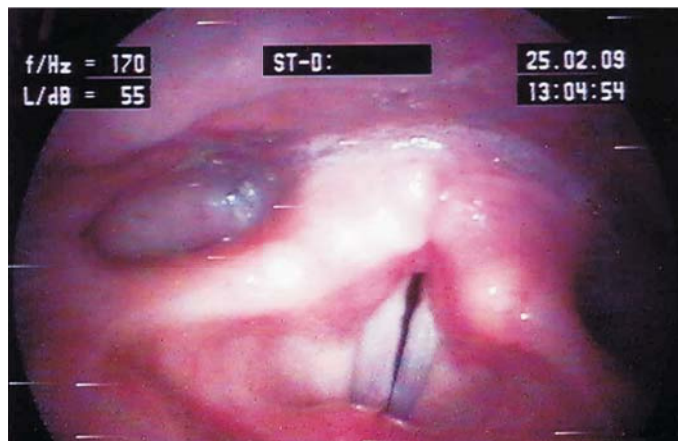


Рис. 7. Болезнь Рейнке-Гайека у больной Б., 42 лет, после лечения.

с последующим гистологическим исследованием удаленной гранулемы. Затем, как можно раньше, начинали фонопедическое лечение, дополнявшееся, при необходимости, местной терапией. При маленьких гранулемах фонопедическое лечение начинали сразу, дополняя его местными процедурами. При своевременно начатой фонопедии после удаления гранул рецидивы не наблюдали. При маленьких гранулемах на фоне лечения в течение 2-3 мес изменения в гортани исчезали.

Следует отметить, что одной из причин развития заболеваний гортани является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Именно поэтому при выявлении ГЭРБ лечебные мероприятия по поводу заболевания сочетали с антисекреторной терапией.

На течение заболеваний гортани существенное влияние оказывает курение, как активное, так и пассивное. Именно поэтому до начала лечения обязательно проводится беседа с больным о необходимости отказа от этой привычки. Пациента информируют о том, что при продолжении курения табака эффект от лечения маловероятен, более того, неизбежно ухудшение течения заболевания.

Практически при всех патологических состояниях гортани большое значение имеют сроки обращения пациентов. Так, например, у больных с односторонними параличами и парезами гортани в течение нескольких месяцев формируется патологическая фонация. Поэтому у этой



Рис. 8. Двусторонний парез гортани после струмэктомии у больной К., 57 лет, до лечения. Большая щель несмыкания голосовых складок во время фонации.

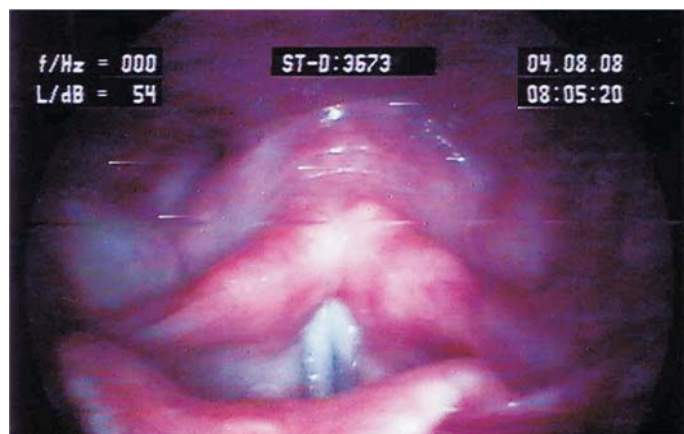


Рис. 9. Результат лечения после фонопедических упражнений у больной К., 57 лет.

Голосовые складки во время фокации полностью смыкаются.

категории лиц для восстановления голосовой функции требуется значительно больше времени и усилий.

Больные с двусторонними параличами и парезами, как правило, обращались рано в силу выраженного нарушения дыхания. При двусторонних парезах гортани ЛФК и фонопедию начинали в день обращения, что давало эффект уже через 3-4 нед (рис. 8, 9). Двум пациенткам с двусторонним параличом гортани были произведены эндоларингеальные микроэндоскопические операции: удаление правого черпаловидного хряща с резекцией и латеропексией голосовой складки. В результате операции дыхательная функция была восстановлена у обеих больных. Затем с помощью фонопедии восстановлен голос. Необходимо отметить, что хирургические вмешательства данным больным производились эндоларингеально - без наложения трахеостомы, что позволило значительно сократить и облегчить период реабилитации, максимально рано приступить к фонопедии.

У двух других пациентов с двусторонними параличами гортани операции не проводились. С помощью ЛФК и фонопедии им удалось не только восстановить голос, но

и улучшить дыхание, несколько расширив дыхательную щель, что позволяет им вести обычный образ жизни. Следует отметить, что больные с двусторонним параличом гортани требуют постоянного наблюдения и контроля над дыханием, а также постоянной поддерживающей ЛФК и фонопедии, поскольку явления стеноза гортани у них могут нарастать по различным причинам.

Перед началом занятий по восстановлению голоса с больными проводили психотерапевтическую беседу, так как внезапные и длительные нарушения голоса являются психотравмирующими. Поэтому рациональная психотерапия имеет большое значение для этой группы больных.

Восстановительную терапию начинали с дыхательной гимнастики по методу Э.Я. Золотаревой. В это же время больным предлагали выполнять упражнение «дутье в губную гармошку», которое способствует удлинению выдоха и тонизирует мышцы гортани. Затем пациенты приступали к фонопедической терапии, предложенной С.Л. Таптаповой, с акцентом на сочетания гласных, их пролонгацию и вокализацию 3 и 4 гласных [1, 2, 6, 8, 10–12]. Данные фонопедические упражнения физиологически обоснованы, что подтверждается работами К.И. Долотина [6, 7], Г.И. Бубновой [4], трудами и большим клиническим опытом фониатрического отделения поликлиники восстановительного лечения №2 Москвы [3–6, 12].

Пациентам объясняли специфику упражнений, их целенаправленность, приводили физиологическое обоснование, что способствовало формированию мотивации для упорных занятий, что крайне важно при проведении данного лечения.

Применяемые упражнения просты для воспроизведения, но выполнение их должно быть регулярным, правильным и достаточно длительным, что и обеспечивает успех.

Результаты и обсуждение

Сроки лечения были различны и зависели от исходного состояния и длительности болезни. Лечение завершали, когда голос пациента становился звонким, достаточным

Таблица 2

Результаты лечения (состояние голоса)

Диагноз		Количество больных		Число пациентов			
				полное выздоровление	значительное улучшение	незначительное улучшение	нет улучшения
		абс.	%	абс.	абс.	абс.	абс.
Параличи гортани:	односторонние	12	11,7	4	5	1	2
	двусторонние	4	3,9	-	3	-	1
Парезы гортани:	односторонние	11	10,9	5	4	1	1
	двусторонние	7	6,8	-	5	2	-
Хронический ларингит		17	16,7	-	12	5	-
Дисфонии		11	10,9	4	6	1	-
Певческие узелки		14	13,7	-	9	5	-
Доброкачественные новообразования гортани		15	14,7	6	7	2	-
Папилломатоз гортани		1	0,9	-	-	1	-
Контактные гранулемы гортани		10	9,8	3	4	2	1
Всего ...		102	100	22 (21,6%)	55 (53,9%)	20 (19,6%)	5 (4,9%)

для профессиональной деятельности. При этом в задачу врача не входило «сделать голос прежним», что далеко не всегда возможно, особенно при двусторонних параличах гортани или при папилломатозе.

Согласно данным анкет, полностью выздоровевшими себя считали 21,6% пациентов, значительное улучшение отмечено у 53,9%, незначительное улучшение - у 19,6%, отсутствие улучшения - у 4,9% (табл. 2). При анализе причин недостаточной эффективности лечения обращал на себя внимание тот факт, что большинство пациентов, не имевших улучшения или получивших незначительный эффект, не смогли отказаться от курения или прервали курс лечения, не закончив его. Согласно анкетированию, после завершения курса лечения в последующие годы пациенты отмечали ухудшение голоса только во время ОРВИ, после выздоровления голос восстанавливался.

Для всех обратившихся к нам больных голос имел большое значение в их профессиональной деятельности, при этом все 102 пациента сохранили трудоспособность и никто из них не перешел на иную работу из-за проблем с голосом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение комплексного лечения при заболеваниях гортани различного генеза. При этом для полноценной реабилитации и восстановления голоса особое внимание целесообразно уделять дыхательной гимнастике и фонопедии, поскольку получение стойкого положительного результата достигается именно за счет этих методик в сочетании с традиционным местным лечением. Большое значение имеют сроки обращения пациентов - чем раньше начинается лечение, тем быстрее наступает улучшение.

Литература

1. Агин М.С. Развитие вокальной техники., *Голос и речь*, 2010, №2 (2).
2. Аникеева З.И., Бондарева А.В. Клинико-экономическая оценка применения современных лечебных технологий в практике врача отоларинголога - фониатра поликлиники., *Голос и речь*, 2011, №1(3).

3. Бархударова Е.Л. Русский консонантизм. Типологический и структурный анализ. Изд. Московского Университета, 1999, с.14.

4. Бубнова Г.И. Просодия речевых «огрехов». Экспериментальные исследования речи. Сборник научных трудов. М., 1999, с.5.

5. Дмитриев Л.Б., Телелева Л.М., Таптапова С.Л., Ермакова И.И. Фониатрия и фонопедия. М., 1990.

6. Долотин К.И. Квазиритмическая структура речевого сигнала. Экспериментально-статистическое исследование. М., 2007.

7. Долотин К.И. Диагностика экстралингвистических факторов звучащей речи. Экспериментально-статистическое исследование. М., 2007.

8. Карпенко А.В. К вопросу об иннервации гортани. *Новости оториноларингологии и логопатии*. 1998, №1, с.78.

9. Миронов С.П., Серегин Ю.С., Рубцов В.В. и др. Психологический портрет современного российского бизнесмена - пациента Медицинского центра Управления делами Президента РФ. - *Кремлевская медицина*. 1998, №1, с.11-15.

10. Руднев Л.Б., Чернявская Г.В. Анализ профессиональной деятельности вокалистов в современных социально-экономических условиях, как показатель необходимости дальнейшего совершенствования фониатрической помощи в России. *Материалы первого международного междисциплинарного конгресса «Голос»*, 2007. - С. 32-33.

11. Таптапова С.Л., Сергеева Т.А., Рябова С.В. Опыт восстановления голоса при заболеваниях гортани различного генеза. М., 2003.

12. A. Borragan, E. Lucchini, M. Agudo. Metodo Propriocettivo Elastico (PROEL) nella terapia vocale. *Acta phoniatrica Latina*, 2008, Vol.30, №1, p.18-50.

13. Staffieri A. Fonochirurgia ad impatto vocale. *Acta foniatrica Latina*, 1998, Vol.20, №1-2, p.3-6.

14. Yana M. L'examen acoustique de la voix par ordinator. *Acta phoniatrica Latina*, 1998, Vol.10, №2, p.105-110.

Вертебрально-базилярная недостаточность, обусловленная натальной краниоцервикальной травмой

И.М. Ли, Г.Г. Федина

ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье приведены результаты комплексного клинко-инструментального обследования 75 пациентов, перенесших интранатальную краниоцервикальную травму и страдающих вертебрально-базилярной недостаточностью.

Установлены патогенетические механизмы формирования вертебрально-базилярной недостаточности. Обоснована необходимость коррекции краниоцервикальных патобиомеханических нарушений.

Ключевые слова: интранатальная краниоцервикальная травма, вертебрально-базилярная недостаточность.

The article presents results of complex clinico-instrumental examination of 75 patients who had intranatal craniocervical trauma and suffered of vertebrobasilar insufficiency.

Pathogenetic mechanisms of vertebrobasilar insufficiency have been defined. A necessity to correct craniocervical pathobiomechanic disorders is backgrounded by the authors.

Key words: intranatal craniocervical trauma, vertebrobasilar insufficiency.

Синдром вертебрально-базилярной недостаточности (ВБН) по определению ВОЗ относится к обратимому нарушению функции мозга, вызванному уменьшением кровоснабжения области, питаемой артериями вертебрально-базилярной системы (ВБС). Нарушения кровообращения в ВБС составляют 30% среди острых нарушений мозгового кровообращения и 70% среди преходящих нарушений мозгового кровообращения [4, 6, 8]. Гемодинамические нарушения в ВБС часто диагностируются уже в раннем детском возрасте, и причиной их может быть натальная краниоцервикальная травма [1, 5, 6].

Даже нормальные роды травматичны для плода. А ряд акушерских приемов, таких как «защита промежности», «потягивание за голову и плечики», ведет к травматизации шейного отдела позвоночника, на него во время родовспоможения приходится основная манипуляционная нагрузка. Краниовертебральный сегмент наиболее подвижен по сравнению с другими отделами позвоночника, поэтому именно эта область чаще всего повреждается в процессе родов.

Спустя много лет родовые повреждения краниовертебральной области могут приводить к тяжелым неврологическим и соматическим осложнениям (ранний остеохондроз позвоночника, сколиозы, мигрень, вертеброгенные нарушения сердечного ритма, гастроэзофагеальные рефлюксы, кохлеовестибулярные и зрительные нарушения) [2, 4, 5].

В понимании патогенеза и особенностей клинической картины натальных повреждений краниовертебральной области следует учитывать высокую частоту соединительнотканых и костных дисплазий, аномалий развития позвоночной артерии и родовых деформаций основания черепа. Даже небольшая травма при таких условиях может вызвать декомпенсацию в краниовертебральном сегменте с выраженной клинической симптоматикой.

Цель исследования — изучить механизм развития ВБН у пациентов, перенесших краниоцервикальную травму в анамнезе; разработать принципы профилактики, ранней диагностики и реабилитации.

Материалы и методы

Нами обследовано 75 пациентов в возрасте от 19 до 45 лет. Это обусловлено исключением из исследования пациентов с верифицированным атеросклерозом сосудов головного мозга, сердечно-сосудистой и онкологической патологией.

Критерии включения в группу:

- рентгенологические признаки краниоцервикальной травмы;
- клинические признаки ВБН;

При обследовании использовали функциональные снимки шейного отдела позвоночника, трансоральную спондилографию, функциональную и коронарную компьютерную томографию краниовертебрального сегмента, ультразвуковую доплерографию позвоночных артерий, эхоэнцефалографию, электроэнцефалографию.

Результаты и обсуждение

Для выявления вероятных причин натальных краниоцервикальных травм мы провели многофакторный клинко-анамнестический анализ. Ретроспективное изучение факторов риска выявило, что у 50,7% матерей детей имелись указания на патологическое течение беременности, у 78,7% — на отягощенные роды. Патогенетически значимыми факторами интранатального периода являются роды крупным плодом (18,7%), сокращение их продолжительности (быстрые — 29,3%, стремительные — 5,3%). Различные виды родостимуляции использовались у 24% женщин, асфиксия выявлялась у 6,7% новорожденных, тугое обвитие пуповиной шеи — в 10,7% случаев.

Исследования показали, что у всех пациентов отмечены прямые и непрямые признаки натальной травмы краниовертебральной области, такие как ротационные подвывихи атланта (расширение щели сустава Крювелье более 3 мм), нестабильность краниовертебрального перехода, смещение зубовидного отростка C_{II} относительно боковых масс атланта, дислокация C_{II} позвонка как результат посттравматических изменений в межпозвоноковом диске $C_{II}-C_{III}$, связках и мышцах позвоночника, утолщение связочных структур краниовертебрального перехода, рентгенологически подтвержденная кривошея. У 5,3% пациентов выявлены признаки дисплазии

верхнешейного отдела позвоночника. На рентгенограммах, выполненных через рот, отмечались асимметричное положение зубовидного отростка, разная величина боковых масс атланта, гипоплазия зубовидного отростка, гипоплазия затылочных мыщелков, незаращение дуги C_1 позвонка, аномалия Киммерле.

При мануальном тестировании у всех пациентов выявлены асимметрия черепа и крестца, деформация и асимметрия в положении затылочной кости в атланто-окципитальном сочленении, компрессия мыщелков и краниальных швов затылочной кости, компрессия и изменение взаиморасположения костей основания черепа в области сфенобазиллярного и каменисто-базиллярного синхондрозов, ФБ верхнешейного отдела позвоночника, шейно-грудного и пояснично-крестцового переходов, крестцово-подвздошных сочленений, гипермобильность в среднешейном и поясничном отделах позвоночника.

Натальные повреждения верхнешейного отдела позвоночника сопровождаются компрессией и деформацией основания черепа. У 92% пациентов при краниальном тестировании выявлена компрессия, латерофлексия и торзия сфенобазиллярного синхондроза, что приводит к ранней оссификации краниальных швов, нарушению роста черепа, деформации ликворопроводящих путей и ухудшению кровоснабжения тех или иных областей головного мозга.

Изменение взаиморасположения костей основания черепа детерминирует процесс развития и роста черепа в постнатальном периоде. Формирование мозговой коробки как в нормальных условиях, так и при патологии является результатом взаимодействия мозговой капсулы, основания черепа и оболочек мозга, образующих в своей совокупности функциональную матрицу (Moss M.L., Young R., 1960). При этом рост содержимого определяет величину векторов роста свода черепа, а направление векторов обусловлено развитием основания черепа и ориентацией систем волокон в твердой мозговой оболочке, передающих механические напряжения от основания на свод черепа.

При деформации основания черепа изменяется направление векторов роста черепа, что приводит к деформации свода и лицевого отдела черепа. Нарушение процессов роста черепа (асимметрия, неравномерность, ранняя облитерация краниальных швов) создает неблагоприятные условия для развития головного мозга и гемоликвородинамики. Асимметричное положение и компрессия затылочной кости приводят к ее гипомобильности и гипомобильности дубликатур твердой мозговой оболочки, а следовательно, угнетению гемоликвородинамики в задней черепной ямке и ишемии задних отделов головного мозга. Компрессия мыщелков затылочной кости вызывает компенсаторную избыточную подвижность, а затем функциональные блокады C_1-C_{II} , нестабильность на уровне $C_{IV}-C_{VI}$.

Основным патогенетическим механизмом гемодинамических нарушений в ВБС при натальной краниоцервикальной травме считают экстравазальную компрессию артерии при боковом наклоне или ротации зуба C_{II} . При этом возможны два варианта (Ратнер А.Ю., 1990). При первом, компрессионно-ирритативном, варианте (68%) дислокация шейных позвонков возникает под влиянием самой натальной травмы. На спондилограммах выявляется подвывих в атлантоосевом или атланто-

окципитальном сочленении. При втором, рефлекторно-ангиоспастическом, варианте (32%) под влиянием краниоцервикальной травмы повреждаются стволые структуры, регулирующие мышечный тонус, развивается диффузная мышечная гипотония, затем нестабильность в шейном отделе.

Незначительное и хроническое раздражение позвоночного нерва Франка и периартериального симпатического сплетения позвоночной артерии приводит к выраженным изменениям тонуса брахиоцефальных и кардиальных сосудов, дистрофическим изменениям в миокарде и мышцах шеи (Гордон И.Б., 1994). Спазм сосудов внутреннего уха приводит к развитию кохлеовестибулярных нарушений, а спазм сосудов сетчатки — к зрительным расстройствам (Ситель А.Б., 2001).

Особенностью детского возраста является длительный латентный период, когда клинические проявления отсутствуют или они минимальны. Это объясняется компенсацией дефицита кровотока за счет каротидного бассейна.

Всем пациентам с натальной краниовертебральной травмой проводили ультразвуковую доплерографию позвоночных артерий на аппарате «Sonicaid». Допплерография осуществлялась в нейтральном положении. При этом сравнивалась линейная скорость кровотока с правой и левой стороны. Кроме того, обязательно осуществлялось исследование позвоночных артерий в функциональных положениях: сгибание, разгибание, ротация в стороны. Допплерография правой позвоночной артерии осуществлялась при повороте влево, а левой соответственно вправо. При этом регистрировалось отсутствие или наличие экстравазального воздействия. Если определялось экстравазальное воздействие, то проводилась его оценка: грубое, выраженное, слабое.

По данным доплерографии статистически значимых нарушений кровотока у пациентов с натальной краниоцервикальной травмой по сравнению с нормой не выявлено, хотя абсолютные значения и колебания кровотока в основной группе были выше. Скоростные показатели кровотока на интракраниальном уровне по левой позвоночной артерии были достоверно выше, чем по правой ($p < 0,05$). Большая частота снижения скорости кровотока по правой позвоночной артерии, помимо вертеброгенного фактора, возможно, обусловлена недостаточностью правой позвоночной артерии из-за относительно меньшего ее диаметра [4, 6]. При статистической обработке достоверные отличия линейной скорости кровотока от нормы выявлены в яремных и позвоночных венах ($p < 0,001$). Длительно существующие функциональные биомеханические нарушения на уровне основания черепа и шейного отдела позвоночника ведут к нарушению кровообращения в вертебробазиллярной системе, затруднению венозного оттока из полости черепа и формированию синдрома внутричерепной гипертензии. Компрессионно-ирритативное или рефлекторно-ангиоспастическое воздействие на позвоночные артерии вызывает гемодинамические нарушения в ворсинчатых артериях, образующих сосудистые сплетения III и IV желудочков. Кроме того, дисциркуляция в ВБС вызывает ирритативные изменения в вегетативных ядрах ствола мозга, изменения в гипоталамической области и активацию парасимпатической системы, что в свою очередь вызывает дезорганизацию надсегментарных вегетатив-

ных аппаратов и как следствие усиление секреции спинномозговой жидкости.

У 87% пациентов были дисциркуляторные нарушения церебральной гемодинамики по парасимпатикотоническому типу.

Несмотря на то, что исходные значения линейной скорости кровотока и индекса резистентности в системе позвоночных артерий у пациентов с натальной краниоцервикальной травмой не отличались от нормы, пробы с поворотами головы у большинства пациентов обнаруживали дефицитность гемодинамики. Наибольшее влияние на позиционно-зависимое снижение кровотока в позвоночных артериях оказывают именно дисфиксационные нарушения, выявляемые на спондилограммах ($r=+0,51$, $p<0,05$). У пациентов с нестабильностью краниовертебрального перехода были выявлены грубое экстравазальное воздействие по обеим позвоночным артериям при поворотах головы в стороны и экзоэнцефалографические признаки повышения внутричерепного давления. Это объясняется тем, что выраженная нестабильность краниовертебрального сегмента приводит к перерастяжению позвоночных артерий при ротации головы и их рефлекторному спазму за счет раздражения периапериартериального симпатического сплетения. Кроме того, расширение щели сустава Крювелье и гипертрофия связочных структур на уровне краниовертебрального перехода приводят к нарушению ликвородинамики и внутричерепной гипертензии.

Электроэнцефалографическое исследование выполнено у 51 пациента. Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга умеренной степени выраженности выявлены у 98%. Обращает на себя внимание высокая частота (84,3%) изменений функции стволовых структур, которые у 43 (84,3%) пациентов носили умеренный и у 8 (15,7%) — выраженный характер.

Вестибулярные расстройства наблюдались у 81,3% обследованных пациентов.

У 24% пациентов обнаружен синдром гипермобильности суставов (критерии Картера — Вилкинсона — Бейтона). Основным патогенетическим механизмом развития феномена гипермобильности суставов, верхней и средней шейного отделов позвоночника у таких пациентов можно считать снижение мышечного тонуса. Это в свою очередь, по-видимому, связано с нарушением регулирующего влияния на него со стороны стволовых образований и прежде всего ретикулярной формации.

Одним из наиболее распространенных синдромов явился вертебральный, наблюдаемый в 90,7% случаев. Основными симптомами были жалобы на преходящие боли и скованность в области шейного отдела, сколиоз, нарушение осанки, положительные симптомы Нери, Ласега, болевые мышечно-тонические синдромы, преимущественно в шейном отделе и мышцах плечевого пояса.

Синдром вегетативно-сосудистой дистонии выявлен в 88% случаев. Для пациентов с перинатальной краниоцервикальной травмой характерно сочетание парасимпатикотонии с избыточной вегетативной реактивностью и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности (81,3%).

Цефалгический синдром встречался у 81,3% пациентов. У 62,7% пациентов выявлен астенический синдром в виде раздражительности, общей утомляемости, нарушений сна.

Сочетание натальной травмы краниоцервикального отдела с аномалиями развития позвоночных артерий приводит к ишемии мезо- и диэнцефальных центров вегетативной регуляции. Симптоматология устойчивой, но умеренной ишемии этой области может не достигать уровня клинической манифестации, заставляющего целенаправленно исследовать кровотоки головного мозга. Вероятным диагнозом в таком случае будет один из вариантов вегетативной дисфункции. Можно предположить, что краниовертебральные нарушения и ВБН на донозологическом уровне могут приводить к симптомам хронической усталости, миотоническим синдромам, синдромам гипермобильности суставов, псевдовисцеральным синдромам (кардиалгия и экстрасистолия, дискинезия желчевыводящих путей, нарушение перистальтики, абдоминалгия).

Хроническая боль в краниоцервикальной области приводит к истощению нейромедиаторных систем и снижению уровня эндорфинов. В дальнейшем это приводит к снижению болевого порога, повышению уровня личностной и реактивной тревожности, развитию миодистонических изменений в скелетных мышцах, что в свою очередь усугубляет дистрофические процессы в позвоночнике.

Выводы

1. Для диагностики натальной краниовертебральной травмы необходимо применять комплекс диагностических методов: рентгенографию зубовидного отростка, функциональную спондилографию, по показаниям компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию.

2. С целью оценки кровотока по позвоночным артериям необходимо использовать ультразвуковую доплерографию позвоночных артерий в покое и в функциональных положениях для выявления вертеброгенного влияния на кровоток при поворотах головы. Наибольшее влияние на позиционно-зависимое снижение кровотока в позвоночных артериях оказывают дисфиксационные нарушения, выявляемые на спондилограммах ($r=+0,51$, $p<0,05$).

3. Компрессия и деформация основания черепа являются одним из факторов, вызывающих дисциркуляцию в вертебрально-базиллярном бассейне, нарушение венозного оттока и ликвородинамики на интракраниальном уровне [4, 10].

4. Статистически значимые изменения в ВБС у пациентов, перенесших интранатальную краниоцервикальную травму, определялись в яремных и позвоночных венах. Нарастающий венозный застой сопряжен с нарушением церебрального метаболизма, развитием гипоксии и гиперкапнии, повышением венозного и внутричерепного давления. Клинически это проявлялось цефалгическим, цереброастеническим и вегетативно-висцеральными синдромами.

5. Таким образом, натальная краниоцервикальная травма является широко распространенной патологией, способствующей возникновению вегетативных и соматических дисфункций. Особенности детского организма, в частности способность к адаптации, эластичность соединительной ткани, богатое кровоснабжение приводят к маломанифестным клиническим формам. Отсутствие специфических жалоб, а следовательно, и оснований для

углубленного исследования краниовертебральной области приводит к длительному и малоэффективному симптоматическому лечению.

6. Ранняя мануальная коррекция перинатальных биомеханических нарушений основания черепа и шейного отдела позвоночника, остеопатические техники венозного дренажа позволяют устранить источник патологической импульсации, вызывающий дисциркуляцию в вертебрально-базилярном бассейне, и предотвратить развитие ВБН, дисфиксационных и ранних дистрофических изменений в позвоночнике в более зрелом возрасте. Максимальный терапевтический эффект достигается у детей грудного возраста. Коррекция родовых краниоцервикальных дисфункций у детей является наиболее эффективной профилактикой ортопедических заболеваний, сосудистых, вегетативно-трофических и психопатологических синдромов в более зрелом возрасте.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Изд-во «Триада-Х», М., 2001, 640 с.
2. Волков С.В. Легкая краниоцервикальная травма. — *Вопр. Нейрохир.* 1996. №4, с. 28-33.
3. Михайлов М.К. Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника. М., 2001.

4. Новосельцев С.В. Вертебрально-базилярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии. Изд-во «Фолиант». Санкт-Петербург, 2007, 202 с.

5. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. Острый период и поздние осложнения. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009, 368 с.

6. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. Санкт-Петербург, 2004.

7. Ситель А.Б. Мануальная терапия. Руководство для врачей. — М.: Издатцентр, 1998. — 304 с.

8. Шмидт И.Р. Вертеброгенный синдром позвоночной артерии. — Новосибирск: Издатель, 2001.—299 с.

9. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Мышечно-тонический дисбаланс у детей первых недель и месяцев жизни. *Врач*, 2010. №1, 01.

10. Bode H. Pediatric applications of transcranial Doppler sonography. Vienna: Springer-Verlag, 1988.

11. Yates P. O. Birth trauma to the vertebral arteries. — *Arch. dis. childh.*, 1959, v.34, №177. p.436-441.

12. Upledger J.E., Vredevoogd J.D. Craniosacral therapy. — Seattle: Eastland Press, 1983.— p.348.

Опухоль Клацкина (клиническое наблюдение)

Е.Г. Бурдина¹, С.В. Юринова², Л.Т. Полубояринова²,
О.Н. Минушкин³, С.Е. Цыганов⁴, Л.В. Фомина², А.В. Зубарев³

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ,
³ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ⁴ГКБ им. С.П. Боткина

В структуре злокачественных новообразований рак внепеченочных желчных протоков составляет не более 1%. На сегодняшний день, по данным разных авторов, заболеваемость опухолями проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков составляет 10–26% от всех злокачественных новообразований желчевыводящих путей.

Несмотря на быстрое развитие и постоянное совершенствование инструментальных методов обследования больных с билиарной патологией, выявление опухолей внепеченочных желчных протоков остается сложной задачей. К сожалению, опухоли этой локализации диагностируются на поздних стадиях, что определяет неудовлетворительные результаты лечения.

В статье представлен случай клинического наблюдения пациентки с наиболее редким вариантом холангиокарциномы, именуемым опухолью Клацкина.

Современный диагностический комплекс в сочетании с клиническими данными позволили осуществить диагностику и принять максимально правильное решение в данной ситуации о тактике лечения.

Ключевые слова: опухоль Клацкина.

Cancer of extrahepatic bile ducts is met in not more than 1% of cases in the structure of malignant neoplasms. The authors' findings show that currently tumour pathologies in the proximal parts of extrahepatic bile ducts comprise 10-26% of all malignant neoplasms in bile ducts.

Despite of rapid development and constant perfection of instrumental examination techniques for biliary pathologies, diagnostics of tumours in extrahepatic bile ducts is still a difficult task. Unfortunately, tumours of this location are diagnosed at late stages, and consequently results of treatment are not satisfactory.

The article discusses a case-history of a patient with a rare type of cholangiocarcinoma called Klatzkin tumour.

A modern diagnostic complex and clinical findings helped to make diagnostics and to take a correct decision on curative tactics in this case.

Key words: Klatzkin tumour.

В последние 30 лет во всем мире значительно возросла заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей [15].

В структуре злокачественных новообразований рак внепеченочных желчных протоков (ВЖП) составляет не более 1% [10]. На сегодняшний день, по данным разных авторов, заболеваемость опухолями проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (ОПЖП) составляет 10–26% от всех злокачественных новообразований желчевыводящих путей [6, 11, 26].

В 90% случаев ОПЖП - это аденокарцинома, в 10% - плоскоклеточный рак, карциноид и лейомиосаркома [6, 8, 9, 11].

Впервые в литературе клинические проявления опухолей в воротах печени были описаны в 1957 г. [13].

В 1965 г. G. Klatzkin (рис.1) представил описание 13 наблюдений особой формы злокачественной опухоли желчных протоков, локализованной в области бифуркации печеночных протоков [23, 26], которая впоследствии была названа его именем. Опухоль Клацкина — это топический вариант холангиокарциномы (ХКЦ).

В настоящее время большинство специалистов считают опухоль Клацкина самостоятельным заболеванием, к которым относят опухоли, исходящие из эпителия желчных протоков в промежутке между местом впадения в общий печеночный проток пузырного протока и сегментарными печеночными протоками второго порядка. Частота опухолей увеличивается у больных с неспецифическим язвенным колитом, синдромом Кароли.

Опухоль Клацкина — это медленно растущая, относительно редко встречающаяся опухоль, которая наблюдается у лиц старше 60 лет, однако 25% больных составляют лица более молодого возраста. Распространенность

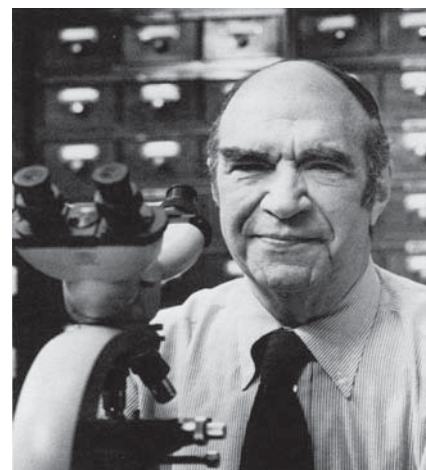


Рис. 1. Джеральд Клацкин (1910 - 1986 гг.).

в популяции составляет 1,2 на 100 000 населения [20, 25, 27, 28]. Одинаково часто болеют мужчины и женщины [4, 7, 17, 20]. В зависимости от распространенности поражения выделяют четыре типа опухоли по классификации Bismuth-Corlette [19], что представлено на рис. 2.

Так, выделяют:

- тип I — опухоль общего печеночного протока без инфильтрации его бифуркации;
- тип II — опухоль обструкция бифуркации общего печеночного протока;
- тип IIIa — преимущественная инвазия бифуркации и правого печеночного протока;
- тип IIIb — преимущественная инвазия бифуркации и левого печеночного протока;

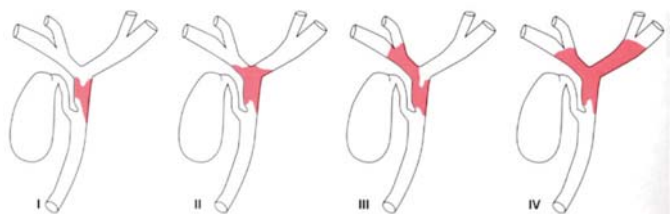


Рис. 2. Типы холангиокарциномы по классификации Bismuth-Corlette, 1975.

тип IV — опухолевое поражение обоих печеночных протоков.

При этом I тип, строго говоря, не является опухолью Клацкина, согласно мнению ряда авторов, так как располагается ниже бифуркации. Другие исследователи так не считают, а рассматривают ее как раннюю стадию, потому что при продолженном росте и поздней диагностики она будет отнесена к другому типу [5].

Известными к настоящему времени факторами риска рака ВЖП являются желчнокаменная болезнь с наличием камней в протоке; аномалии развития внепеченочных желчных протоков, чаще всего высокое соединение общего желчного и главного панкреатического протоков; врожденная кистозная дилатация желчных путей; первичный склерозирующий холангит; бактериальная инфекция (тифо-паратифозная, описторхоз, клонорхоз); неспецифический язвенный колит [10]. Обычно первым проявлением опухоли является безболевая обструктивная желтуха и/или патологические результаты показателей функции печени (повышение ЩФ, прямого и общего билирубина, менее значительно изменяются трансаминазы АСТ и АЛТ), могут быть кожный зуд, постоянные ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, потеря аппетита, снижение массы тела. Симптомы появляются поздно и свидетельствуют о вне- или внутрипеченочном холестазах.

Метастазирование опухоли происходит в 94,1% случаев по лимфатическим сосудам, в регионарные лимфатические узлы (16–57%), в воротную вену (62,7%), периневральная инфильтрация регистрируется в 86,3%. Локальная инвазия в паренхиму печени или элементы ее ворот встречается на ранних стадиях заболевания в 10–14% [12].

Несмотря на быстрое развитие и постоянное совершенствование инструментальных методов обследования больных с билиарной патологией, выявление опухолей ВЖП остается сложной задачей. К сожалению, опухоли этой локализации диагностируются на поздних стадиях, что определяет неудовлетворительные результаты лечения.

В литературе представлены противоречивые сведения об информативности ультразвуковой диагностики, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в дифференциальной диагностике опухолевых процессов.

Ультразвуковые признаки опухоли: расширение внутрипеченочных желчных протоков без расширения внепеченочных; дефект соединения левого и правого внутрипеченочных желчных протоков; обычно нет видимого протокового конкремента, частое сочетание с камнями в желчном пузыре; нормальная поджелудочная железа; прорастание в расположенную рядом ткань печени; отсутствие других причин, дающих подобную симптоматику, отсутствие другой первичной опухоли [2].

РКТ, особенно с контрастированием, хорошо визуализирует очаговые поражения: расширение внутрипеченочных желчных протоков при наличии желчной гипертензии, внутрибрюшную лимфаденопатию, однако также не дает истинного представления о распространенности опухоли [2, 19, 21]. МРТ является наиболее объективным методом. МРТ-холангиопанкреатография обеспечивает хорошее изображение билиарного дерева. Метод позволяет точно установить уровень обструкции внепеченочных желчных протоков, выявить образование и оценить распространенность процесса [2, 10, 24].

Специфичность и чувствительность опухолевых маркеров невысоки. СА-19.9 повышен у 85% больных с опухолями из желчного эпителия. Необходимо помнить, что повышение СА-19.9 возможно при холестазах любой этиологии. Также этот маркер не позволяет исключить другие опухоли желудочно-кишечного тракта (желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака) и воспалительный процесс. Очень важен уровень повышения маркера [14, 17].

Диагностика опухоли строится на совокупности уровня опухолевых маркеров (СА-19.9), данных ультразвукового исследования, прямых методов контрастирования желчных протоков [ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ), чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ), компьютерная томография (КТ)]. В редких случаях проводится ангиографическое исследование [3].

Дифференциальная диагностика проводится между первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), лимфомой, метастатическим поражением ворот печени, синдромом Мириizzi, доброкачественными стриктурами желчных путей (производится поиск признака, различающего эти состояния).

Прогноз: пятилетняя выживаемость при своевременном хирургическом пособии составляет 23–46%, при наличии метастазов в лимфатические узлы — 10% [5, 16].

К непосредственным причинам смерти относят билиарный цирроз, неадекватный отток желчи, внутрипеченочную инфекцию с образованием абсцессов, общее истощение, пониженную реактивность организма и сепсис [1, 20].

Клиническое наблюдение.

Большая Л., 64 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на кожный зуд в течение 2 мес, тупые боли в верхних отделах живота. В последние 3 дня отметила усиление кожного зуда, появление чувства горечи во рту, осветление кала.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Повышенного питания. Кожные покровы чистые, нормальной окраски, склеры субиктеричны. Язык влажный, обложен белым налетом. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные. Пульс 68 ударов в 1 мин, ритмичный. АД 130/80 мм рт.ст. Мочеиспускание не нарушено. Живот умеренно вздут, при пальпации мягкий безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул обесцвеченный в течение 3 дней.

В биохимическом анализе крови от 12.11.2010 г. отмечается повышение билирубина за счет прямой фракции до 53,3 мкмоль/л, АЛТ 501 ЕД/л, АСТ 224 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза 1272 ЕД/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости от 13.11.2010 г.: размеры поджелудочной железы — головка 25 мм, тело 11 мм, хвост 13 мм. Структура однородная, эхогенность повышенная. Печень: переднезадний размер левой доли 65 мм, правой — 132 мм. Структура печени умеренно неоднородная, эхогенность

повышенная. Сосудистый рисунок сглажен по периферии. Внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена 10 мм. Общий желчный проток 3 мм. Желчный пузырь: расположен обычно, продольный размер 27 мм, поперечный - 12 мм. Контуры ровные, четкие, содержимое однородное. Стенки уплотнены, не утолщены. Заключение: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Осмотр малоинформативен из-за выраженного метеоризма.

Так как по данным лабораторного исследования был установлен синдром цитолиза и холестаза, для уточнения патологии печени больной предложена срочная госпитализация.

Предварительный диагноз: токсический гепатит (?) с синдромом холестаза высокой степени активности. Механическая желтуха?

Для верификации диагноза были проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования:

- **клинический анализ крови:** гемоглобин 104 г/л, эритроциты $3,31 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $10,9 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 36%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 35%, моноциты 13%, лимфоциты 51%, тромбоциты $264 \cdot 10^3$ /л, СОЭ 20 мм/ч;

- **биохимический анализ крови:** отмечалось значительное повышение общего билирубина до 104 мкмоль/л за счет прямого (конъюгированного) - 63,3 мкмоль/л, непрямого - 41,1 мкмоль/л, АСТ 315,4 ЕД/л, АЛТ 666 ЕД/л, ЩФ 161,7 ЕД/л, гамма-ГТ 1055,9 ЕД/л;

- **иммунологические исследования крови:** антитела к гладкой мускулатуре, митохондриям, цитоплазме нейтрофилов отрицательные. Антитела к антигенам эхинококкоза и описторхоза не обнаружены;

- **онкомаркеры:** АФП 4,1 мЕ/мл, РЭА 1,45 мкг/л, СА 19,9 - 64,79 мед/мл.

При повторном УЗИ органов брюшной полости 14.11.2010 г. выявлено расширение внутривенных желчных протоков 0,2-0,5 см. Картина характерна для холангиокарциномы общего печеночного протока с распространением на правый печеночный проток. Структурные изменения правой доли печени обусловлены основным процессом. Для уточнения характера билиарной гипертензии рекомендована КТ/МР-холангиография.

МР-холангиопанкреатикография от 20.11.2010 г.: При проведении МР-холангиопанкреатикографии в трех плоскостях внутривенные желчные протоки расширены до 4-6 мм, сегментарные протоки извиты. МР-сигнал от желчи в этих протоках диаметром до 2,8 мм за счет выраженного утолщения стенки до 5 мм. Перифокально на уровне бифуркации печеночных протоков отмечается участок диффузно измененного повышенного МР-сигнала на T2 ВИ примерно до 30 мм в диаметре, гипоинтенсивный в режиме T1 по ходу внутривенных портальных трактов МР-сигнал от портальной вены и внутривенных портальных трактов не изменен. Общий желчный проток имеет нормальный диаметр до 6 мм, на уровне ампулярной части - до 3 мм, ровные контуры и однородный сигнал содержимого. Пузырный проток и желчный пузырь не прослеживаются. Визуализируется нерасширенный висцеральный проток (диаметр до 3 мм). Печень увеличена за счет левой доли (вертикальный размер до 120 мм). МР-сигнал от левой, квадратной доли печени и части хвостатой доли диффузно повышен на T2 ВИ с наличием четко выраженной границы. В режиме с подавлением сигнала от жира показатели сигнала от паренхимы печени сравниваются жировым гепатозом. В поджелудочной железе диффузные изменения. В почках мелкие кисты. Лимфоузлы на исследованных уровнях не увеличены. Заключение: МР-картина может соответствовать околопротоковому инфильтрирующему типу опухолевого процесса на уровне общего печеночного протока и бифуркации печеночных протоков с признаками их резкого сужения и развитием билиарной гипертензии выше места сужения. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Кисты почек. Для уточнения диагноза рекомендовано проведение МРТ с внутривенным контрастированием.

МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 20.11.2010 г.: после введения контрастного вещества (Магневист 0,2 мл на 1 кг) на уровне общего печеночного протока и его бифуркации определяется околопротоковый компонент размерами 22·24·10 мм, умеренно накапливающий контрастный препарат в портальную и паренхиматозную фазы контрастирования. Просветы общего печеночного (включая бифуркацию), правого и левого печеночного протоков резко сужены. Выше уровня блока визуализируются расширенные внутривенные протоки. МР-сигнал от холедоха, его стенок и содержимого не изменен. Очагов накопления контрастного вещества в паренхиме печени не отмечено. Сохраняется диффузная неоднородность паренхимы печени на уровне левых и правых ее отделов с линией «водораздела» на уровне ворот. Сосуды портальной системы дифференцированы, убедительных признаков инвазии стенок не выявлено. В воротах печени мелкие единичные лимфоузлы до 5 мм в диаметре. В других паренхиматозных органах очагов патологического накопления контрастного препарата не отмечено. Выпота, лимфоаденопатии, очагов деструкции на исследуемых уровнях не отмечено. Заключение: МР-картина может соответствовать околопротоковому инфильтрирующему типу опухолевого процесса на уровне общего печеночного протока и его бифуркации с развитием билиарной гипертензии выше уровня блока. Данных, свидетельствующих о наличии очаговых изменений в паренхиме печени, регионарной лимфоаденопатии, не получено.

Пациентке была выполнена виртуальная сонография (рис. 3,4), которая проводится следующим образом. Ряд изображений, предварительно полученных при МРТ, записывается на жесткий диск УЗ-аппарата. Во время исследования на экране УЗ-сканера получают одно-временное ультразвуковое изображение в В-режиме и соответствующее ему томографическое изображение. При синхронном сочетании методов УЗИ и МРТ была получена точная информация о состоянии внутри- и внепеченочных желчных протоков. Выявлены обструкция на уровне общего желчного протока и расширение внутривенных желчных протоков. Кроме того, используя преимущества УЗ-ангиографии, получили дополнительную информацию о структурных и сосудистых изменениях в правой доле печени. Таким образом, сочетание возможностей двух различных по физическому принципу получения изображений методов позволило правильно диагностировать опухоль и оценить природу изменений печени.



Рис. 3. Виртуальная сонография (сочетанное УЗ- и МР-исследование). Расширение внутривенных желчных протоков. Структурные изменения в правой доле печени.

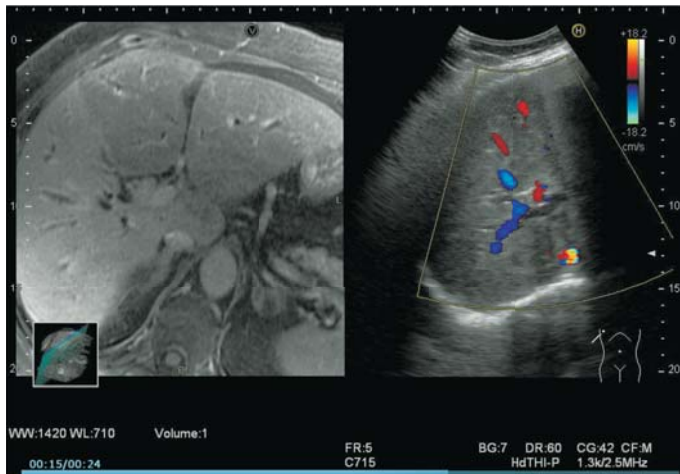


Рис. 4. В режиме УЗ-ангиографии видны структурные изменения и деформация сосудов в правой доле печени, оценить которые при МРТ не представляется возможным.

Учитывая уровень желтухи и блока желчевыводящих путей, принято решение о проведении лапаротомии с ревизией органов и последующим решением вопроса об объеме операции.

29.11.2010 выполнена лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости выпота не выявлено. Правая доля печени серо-коричневого цвета, уменьшена в размерах. Левая доля не увеличена, с признаками жирового гепатоза. Капсула тусклая. В области бифуркации общего печеночного протока пальпируется образование плотной эластической консистенции размером до 3 см в диаметре. При мобилизации элементов печеночно-двенадцатиперстной связки установлено, что опухоль распространяется на правую долю печени с инвазией в правую печеночную артерию, правую воротную вену, на левый долевого печеночный проток на протяжении 0,3 см. Левая печеночная артерия и воротная вена не заинтересованы. Учитывая полученные результаты, была проведена правосторонняя анатомическая гемигепатэктомия, резекция общего желчного протока, бифуркации общего печеночного протока, наложен холангиоеюноанастомоз на выключенном сегменте тощей кишки по РУ.

Гистологическое исследование: холестероз слизистой оболочки желчного пузыря. Срезы холедоха с явлениями фиброза, деформации без элементов опухоли. Слизистая аденокарцинома холедоха: опухолевый узел в области общего желчно-

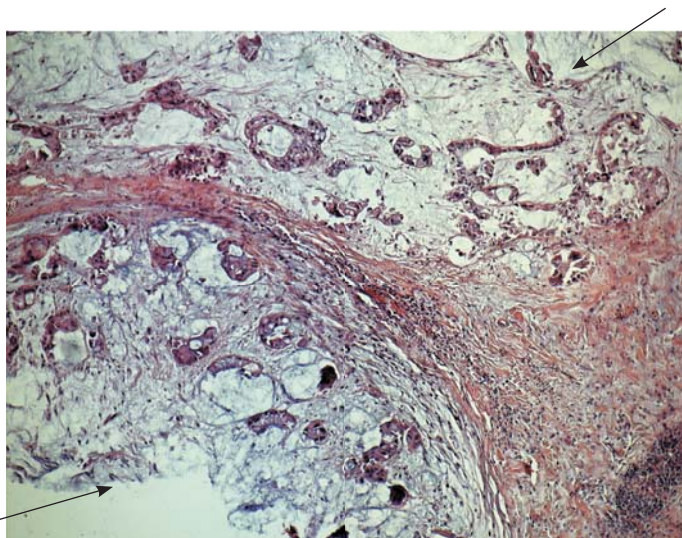


Рис. 5. Слизеобразующая аденокарцинома с десмопластической реакцией стромы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100.

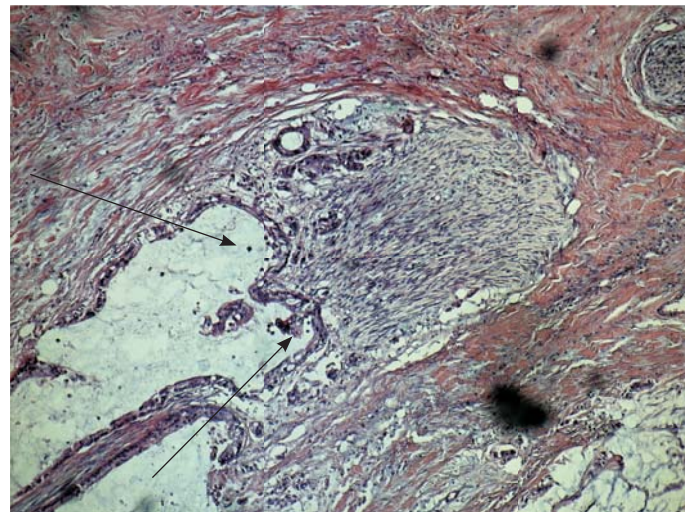


Рис. 6. Периневральная инвазия. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100.

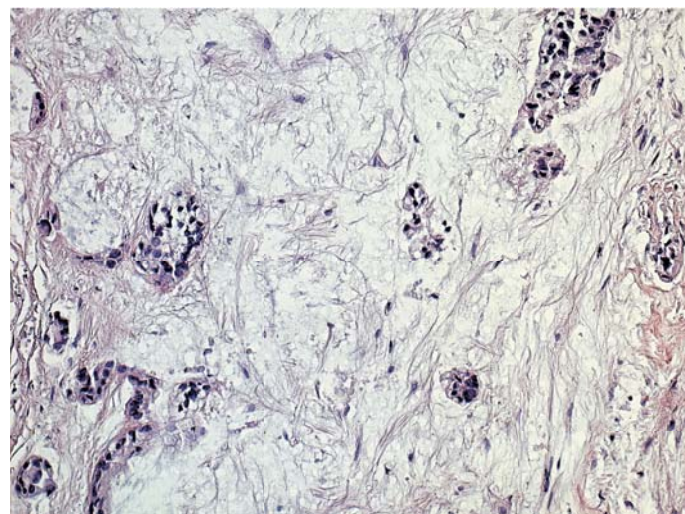


Рис. 7. Аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100.

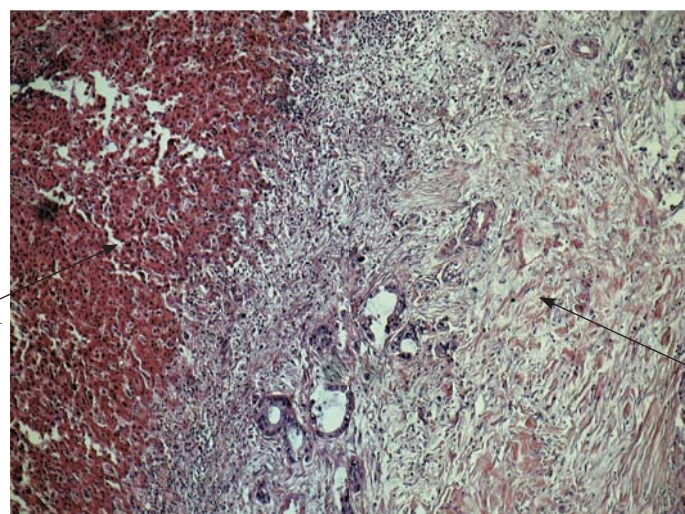


Рис. 8. Метастаз в печень. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100. 1 - ткань печени, 2 - аденокарцинома.

го протока, с распространением на правый долевого проток, множественные микрометастазы опухоли по ходу портальных трактов и в прилежащей к ним паренхиме в присланной доле печени, отмечаются участки периневральной инвазии. Балоч-

ное строение печени сохранено. Отмечается очаговая гиперплазия желчных протоков, скудная лимфоидная инфильтрация по ходу портальных трактов, очаговая дистрофия гепатоцитов (рис. 5–8).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной проведено 5 курсов полихимиотерапии (гемзар). По данным обследования через 9 мес (МСКТ и ПЭТ) метастазов не выявлено.

Заключение

Заболевание манифестировало с кожного зуда, гипербилирубинемии с последующим развитием желтухи. Это явилось основанием к госпитализации больной. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки билиарной гипертензии, что потребовало дальнейшего обследования. При МР-холангиографии и МРТ органов брюшной полости с контрастированием обнаружена опухоль общего желчного протока в месте слияния печеночных долевых протоков с сужением протоков и развитием билиарной гипертензии, т.е. вариант холангиокарциномы, именуемый опухолью Клацкина. Рекомендована диагностическая лапаротомия с возможностью продолжения лечебного воздействия, что и было проведено. Операция оказалась радикальной, установлен морфологический тип опухоли, проведены 5 курсов полихимиотерапии (гемзар). Контрольные исследования — МРТ с контрастным усилением и ПЭТ через 9 мес позволили отвергнуть продолженный рост опухоли и метастазы.

Таким образом, современный диагностический комплекс в сочетании с клиническими данными позволяют осуществлять диагностику на любой стадии болезни (если говорить об опухоли) и принять максимально правильное решение о характере лечения.

Литература

1. Базин И.С., Гарин А.М. Лечение холангиоцеллюлярного рака желчных протоков, рака желчного пузыря и рака Фатерова сосочка // Рос. мед. журн. - 2002. - № 24. - С. 1103-1106.
2. Брамс Х.Ю. Лучевая диагностика. Желудочно-кишечный тракт // М. МЕДпресс-информ. - 2010. - С. 101-104.
3. Брегель А.И., Онищук Ю.В. Клинико-морфологическая диагностика диффузных и очаговых поражений печени // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. - Иркутск. - 1994. - С. 122-123.
4. Виноградов В.В., Зима П.И., Кочиашивили В.И. Непроходимость желчных путей // М. Медицина. - 1977. - 312С.
5. Вольфган Герок, Хуберт Е. Блюм Заболевания печени и желчевыводительной системы // Прак. рук.: пер. с нем., под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шентулина. - М. МЕДпресс-информ. - 2009. - С. 171-175.
6. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевокин А.Ю. Хирургическое лечение опухолевой обструкции печеночных протоков и области их слияния. Очаговые поражения печени и гилосные опухоли печеночных протоков // Киров: Материалы 2-й конференции хир. гепатол. - 1994. - С. 166-167.
7. Данилов М.В., Вишневский В.А., Котовский А.Е., Чурина В.П. Желчеотводящие операции при злокачественных опухолях желчных путей // Хирургия. - 1983. - № 11. - С. 54-59.
8. Журавлев В.А., Бахтин В.А. Гилосные опухоли желчных протоков, осложненные механической желтухой и их хирургическое лечение // Первый московский междунар. конгр. Хир. - М. - 1995. - С. 295.

9. Капранов С.А., Авалиани М.В., Кузнецова В.Ф. Чрескожные эндобилиарные вмешательства при стриктурах желчных протоков // Анналы хир. Гепатол. - 1997. - № 2. - С. 123-131.

10. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны // М. Медицина - 2007. - С. 20-117.

11. Петров Б.А., Гальперин Э.И. Хирургия внепеченочных желчных протоков // М. Медицина. - 1971. - С. 200.

12. Шайн А.А. Рак органов пищеварения // Тюмень. - 2000. - С. 184-188.

13. Aitemeier W.A., Gall, E.A., Zinnenger M.M. Hoxworth P.I. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts // Arch Surg. - 1957. - Vol. 75. - P. 450.

14. Ahrendt S.A., Nakeeb A., Pitt H.A. Cholangiocarcinoma // Clin. Liver Dis. - 2001. - Vol. 5. - N1. - P. 191-218.

15. Anderson C.D., Pinson C.W., Berlin J., Charin R.S. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma // Oncologist. - 2004. - Vol. 9. - N1. - P. 43-57.

16. Anderson C., Stuart K.E. Treatment of cholangiocarcinoma // Up To Date; retrieved February 2009.

17. Boberg K.M., Schrupf E. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma // Curr. Gastroenterol. Rep. - 2004. - Vol. 6. - N1. - P. 52-59.

18. Bismuth H., Castaing D., Traynor O. // VJ Surg. - 1988. - Vol. 12. - P. 39-47.

19. Bismuth H., Corlette M.B. // Surg. Gynecol. Obstet. - 1975. - P. 140-170.

20. Blechacz B. et al. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis and treatment // Hepatology. - 2008. - N48. - P. 308-321.

21. Chen M.F. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1999. - Vol. 14. - P. 1144-1149.

22. Fong Y., Cemeny N., Lawrence T.S. Cancer of the liver and biliary tree // Cancer principles and practice of oncology. - 2001. - Vol. 1. - P. 1162-1203.

23. Geller A. Klatskin tumor - palliative therapy: the jury is still out or may be not yet in // Gastrointestinal Endoscopy. - 2009. - V. 69. - Issue 1. - P. 63-65, www.giejournal.

24. Gores G.J. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma // Liver Transpl. - 2000. - Vol. 6. - Suppl. 2 - P. 30-34.

25. Khan SA et al. Cholangiocarcinoma // Lancet. - 2005. - V. 366. - P. 1303-1314.

26. Klatskin G. // Am. J. Med. - 1965. - Vol. 38. - P. 241.

27. Patel T. Cholangiocarcinoma // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - N 3. - P. 33-42.

28. Weber A. et al. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14 (26). - P. 4131-4136.

Особенности лечения анемии у женщин со злокачественными заболеваниями половых органов

Н. И. Стуклов¹, М. Н. Стрельникова², Е. С. Минина¹

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ГУЗ Москвы «Городская поликлиника №70» Управления здравоохранения Западного административного округа Москвы

Работа проведена в связи с большой распространенностью, разнообразием причин и механизмов развития анемии на фоне онкогинекологических заболеваний, отсутствием параметров, характеризующих анемию, и рекомендаций по коррекции анемического синдрома в данной группе. В исследование были включены 332 онкогинекологические больные, определена частота развития анемии – 51%. Доказано, что анемию обусловлены снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина. Особенности анемии – наличие кровопотери, низкое содержание ферритина сыворотки, нехарактерное для анемии злокачественных новообразований, повышение показателя С-реактивного белка, гепцидина выше референсных значений. Подтверждена эффективность использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией, даны рекомендации по использованию данной схемы лечения.

Ключевые слова: анемия, онкогинекологические заболевания.

The given work was done because of wide-spread character, variability of reasons and mechanisms of development of anemia in oncologic patients, though up to now there are no parameters characterizing anemia, no recommendations how to correct anemic syndrome in the given group of patients. 332 patients were included into the study. The anemia incidence in this group of patients was found to be 51%. It has been proven that anemias are caused by decrease in erythrocyte production; they are hypochromic with inadequately low erythropoietin production. Anemias have such characteristics as: blood loss, low concentration of ferritin in blood serum what is not typical for anemias of malignant neoplasms, increased levels of C-reactive protein, hepcidin levels above limits. Effectiveness of therapy with preparations of recombinant erythropoietin in combination with peroral iron preparations in oncogynecological patients with anemia has been confirmed. The authors also give their recommendations how to apply the proposed scheme of treatment.

Key words: anemia, oncologic diseases.

Среди онкологических заболеваний у женщин в России второе место (после рака молочной железы) занимает рак шейки матки, в Европе он уступает раку тела матки. Ациклические кровянистые выделения из половых путей, маточные кровотечения в репродуктивном возрасте и периоде менопаузы возможны при раке шейки матки, наблюдаются у 70% больных раком тела матки, наиболее характерны для саркомы матки и гранулезоклеточной опухоли яичников. Наличие кровопотери определяется гистологической структурой опухоли, ее локализацией, возрастом больных и, учитывая опубликованные данные, может считаться особенностью онкогинекологических заболеваний [1]. Анемия при онкологическом процессе в дебюте заболевания возникает у 20 – 40% больных, а на фоне лечения достигает 80% [9]. Причем при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы частота анемии самая высокая из всех онкологических заболеваний (49%) и уступает только лимфопролиферативным заболеваниям. Такая анемия названа анемией хронической болезни (АХБ) [3, 4, 11] или в более узком понятии анемией злокачественных новообразований (АЗН) [2, 10]. АХБ имеют гипо- и нормохромный характер при снижении концентрации сывороточного железа (СЖ) и повышенном содержании ферритина сыворотки (ФС) [7]. Снижение уровня Hb при злокачественных опухолях связано не только с кровопотерей, но и с повышенным разрушением эритроцитов, нарушением обмена железа в организме [5, 12], характеризующимся ограничением доступности железа для созревания клеток-предшественников эритроидного ряда и железодефицитным эритропоэзом. Для АЗН характерно также снижение продукции эритроцитов

вследствие специфического поражения и вторичного фиброза костного мозга, влияния медиаторов воспаления, вторичной недостаточности фолатов и витамина B₁₂, нарушения выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и воздействия нефротоксичного лечения, миелосупрессии под воздействием лучевой и цитостатической терапии [3, 11]. В настоящее время, помимо гемотрансфузионной терапии, в клинической практике для коррекции АЗН широко применяют препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) с доказанной эффективностью их использования [2, 5, 8]. Одновременно с рч-ЭПО рекомендуется назначение как парентеральных препаратов железа, так и пероральных средств в суточной дозе элементарного железа 200 мг [6]. В качестве показателя для начала лечения АЗН с помощью рч-ЭПО определена концентрация Hb 90 – 110 г/л (ЕОТС – Европейская организация по исследованию и лечению рака, 2007). Основанием для трансфузии эритроцитов при недостаточности кроветворения являются выраженные проявления симптомов анемии и необходимость быстрого увеличения концентрации гемоглобина (ВОЗ, 2006).

Анемия у онкогинекологических больных объединяется, как правило, с АЗН [5, 9] и не исследована как отдельная группа анемий при онкологическом процессе у гинекологических больных, т.е. у больных с риском развития постгеморрагической железодефицитной анемии. До настоящего времени не определены параметры, характеризующие анемию, и не разработаны рекомендации по коррекции анемического синдрома в данной группе с учетом возможных особенностей влияния онкологического процесса и кровопотери на развитие процесса.

Таким образом, большая распространенность, разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне онкогинекологических заболеваний обуславливают необходимость проведения исследования показателей эритронов для разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В материал исследования вошли данные, полученные при обследовании 332 онкогинекологических больных (общая группа). У 91 пациентки установлен рак шейки матки, у 123 — рак тела матки, у 13 — саркома матки (лейомиосаркома, карциносаркома, эндометриальная стромальная саркома), у 88 — злокачественные опухоли яичников (рак яичников, гранулезоклеточная опухоль, тератома), у 17 — рак вульвы.

Лабораторные методы обследования:

- клинический анализ крови с определением гемоглобина (Hb, г/л), эритроцитов (RBC, $\cdot 10^{12}/л$), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН, пг), ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови с определением СЖ (мкмоль/л), ФС (мкг/л);
- определение ЭПО (МЕ/л), гепцидина (мг/л), ферропортина (ФРТ, нг/л), С-реактивного белка (СРБ, мг/л);
- специализированное цитологическое и гистологическое исследование.

Специализированные диагностические методы: кольпоскопия, раздельное диагностическое выскабливание, биопсия шейки матки и эндометрия, гистероскопия, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям), колоноскопия (по показаниям), компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (по показаниям).

Ряду онкогинекологических больных с резистентным течением заболевания с анемией проводили коррекцию анемического синдрома с использованием стандартных доз эпрекса (эпоэтин альфа) (10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно) и препаратов железа [сорбифер дурулес по 1 таблетке (100 мг железа II) 2 раза в день]. Целевая концентрация Hb 120 г/л.

Субъективное состояние, определяющее качество жизни, у онкогинекологических больных оценивали по относительному количеству пациенток с наличием любого из следующих симптомов: слабость, головокружение и одышка.

Оценка эффективности лечения анемии проводилась через 8 нед после начала лечения или наблюдения за больными по следующим параметрам: прирост Hb за время лечения, улучшение *субъективного состояния* больных, количество пациенток, которым проведены гемотрансфузии в течение 8 нед после начала наблюдения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft office Excel 2007.

Оценку адекватности продукции ЭПО тяжести анемии в группе гинекологических больных с анемией проводили по корреляции Hb — ЭПО и уравнению линейной регрессии.

Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Сравнение параметров проводилось по данным среднего значения признака $\pm$ стандартная ошибка (m). При альтернативной форме учета проводили статистическую оценку нулевого и 100% эффекта. Для определения статистической значимости различий применяли t -критерий Стьюдента. Зависимость показателей определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r) и его значимости — $t(r)$. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота развития анемии при первичном обследовании составила 51% (143 пациентки). Снижение концентрации Hb непосредственно не связано с хронической кровопотерей, что показано на примере рака тела матки, где анемия выявлена статистически значимо реже, чем в общей группе (36%, $p < 0,001$), хотя по проведенному анализу клинических проявлений заболевания кровянистые выделения и маточные кровотечения являются наиболее характерным симптомом именно при данной патологии (в 63%).

В настоящем исследовании изучали параметры анемии онкогинекологических больных и выявили ее особенности. Данные анемии определены, как АЗН. Доказано, что они связаны со снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными, развиваются на фоне как злокачественного заболевания, так и хронической кровопотери.

Снижение продукции эритроцитов доказали корреляцией Hb — RBC у онкогинекологических больных общей группы с анемией ($r = 0,5$, $p < 0,001$) и снижением количества ретикулоцитов ($4,7 \pm 3,1\%$) ниже нормы (5 — 15%). Гипохромный характер анемии подтвердили корреляцией Hb — МСН у тех же пациенток ($r = 0,4$, $p < 0,01$), что может быть связано с особенностью злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы — частыми кровянистыми выделениями и маточными кровотечениями в дебюте заболевания. Указанные клинические симптомы выявили у 36% в общей группе, у большинства обследованных больных раком тела матки и 47% раком шейки матки. Определили особенность анемии при онкогинекологических заболеваниях, т.е. низкое содержание ФС ($34,3 \pm 16,5$ мкг/л), нехарактерное для АЗН, что доказывает железодефицитный характер анемии.

В связи с наличием злокачественной опухоли исследовали адекватность выработки ЭПО как важнейшего показателя состояния эритропоэза. Неадекватная продукция ЭПО доказана по положительной корреляции Hb — ЭПО (0,65, $p > 0,05$) и прямой зависимости показателей по уравнению линейной регрессии ($\log \text{ЭПО} = 0,01 \cdot \text{Hb} - 0,06$) при исследовании у 8 больных с анемией (см. рисунок), что характеризует развитие анемии при онкогинекологических заболеваниях, как АЗН, и объясняет снижение количества эритроцитов и ретикулоцитов при данной патологии.

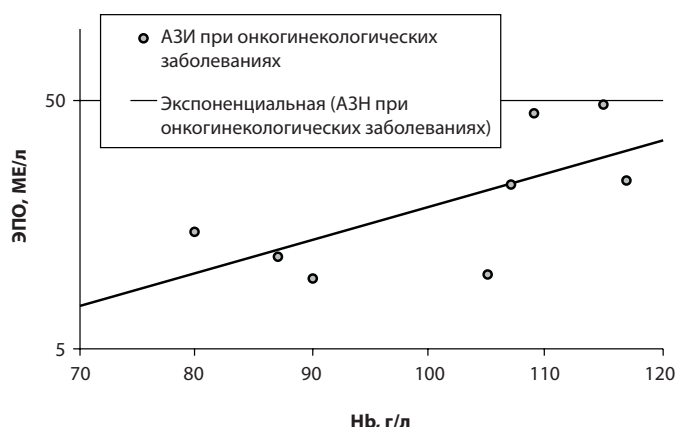


Рис. Зависимость между концентрацией Hb (г/л) и уровнем сыровороточного ЭПО (МЕ/л) (логарифмическая шкала) у больных АЗН при онкогинекологических заболеваниях.

Провели оценку содержания СРБ, гепцидина, ФРП, влияющих на эритропоэз и метаболизм железа, у 9 онкогинекологических больных из общей группы (средняя концентрация Hb $107,0 \pm 9,01$ г/л). У 4 больных обнаружили повышенное содержание СРБ ($22,33 \pm 3,54$ мг/л), что характерно для АЗН, однако среднее содержание незначительно превысило референсные значения (< 8 мг/л). Выявлено повышение гепцидина ($233,33 \pm 158,45$, референсные значения — $60 - 85$ мг/л), что приводит к дефициту ФРТ ($0,94 \pm 0,97$, референсные значения — $3,1 \pm 0,2$ нг/л), обеспечивающего транспорт молекул железа через мембрану эритроцита в периферическую кровь, что объясняет наличие АЗН гипохромного характера при онкогинекологических заболеваниях.

Изучали эффективность терапии анемии онкогинекологических больных с использованием препаратов рч-ЭПО в сочетании с препаратами железа. Анализ результатов проводили в группе с анемией в процессе и сразу после полихимиотерапии у больных, получающих патогенетическую антианемическую терапию и без нее (см. таблицу). Выявили статистически значимое уменьшение количества пациенток с симптомами анемии («анемическими жалобами») — со 100 до 57% ($p < 0,01$). Наоборот, у онкогинекологических больных, которым не проводили патогенетически обоснованную коррекцию анемическо-

го синдрома, обнаружили достоверное снижение концентрации Hb ($p < 0,01$), увеличение количества больных, которым в течение 8 нед наблюдения проведены гемотрансфузии — с 0 до 40% ($p < 0,01$). Таким образом, исследование показало эффективность терапии рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных.

Определили показания для коррекции анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы.

Применение стандартных доз рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа привело к значимому улучшению субъективного состояния больных, поэтому его можно рекомендовать всем онкогинекологическим больным с содержанием Hb $90 - 110$ г/л (EORTC, 2007) на фоне противоопухолевого лечения. При концентрации Hb < 90 г/л необходимо индивидуально рассмотреть возможность применения рч-ЭПО или решить вопрос о гемотрансфузиях (EORTC, 2007), что, по полученным данным, соответствует умеренной и выраженной анемии (Hb $70 - 90$ г/л). Достоверным показанием для проведения антианемической гемотрансфузионной терапии с целью быстрого увеличения концентрации гемоглобина и купирования симптомов анемии онкогинекологических больных (ВОЗ, 2006) определена концентрация Hb в крови меньше 70 г/л, при которой доказано статистически значимое увеличение частоты встречаемости «анемического жалоба» у 100% онкогинекологических больных ($p > 0,01$).

Проведена работа по изучению клинических симптомов анемий, эритроцитарных показателей, ЭПО, дополнительных параметров обмена железа и регулирующих его белков, маркеров воспаления при онкогинекологических заболеваниях. Полученные данные позволили разработать диагностические критерии анемии, патогенетически обоснованный метод и лечебную тактику коррекции анемического синдрома при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы.

Выводы

1. У онкогинекологических больных анемии обусловлены снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина [r (Hb — ЭПО) = $0,65$, $\log$ ЭПО = $0,01 \cdot \text{Hb} - 0,06$]. Снижение концентрации гемоглобина обнаружено у 51% онкогинекологических больных при первичном обследовании. Тяжесть анемии не зависит от наличия хронической кровопотери.

2. Особенности анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы — наличие кровянистых выделений и маточных кровотечений в дебюте заболевания (в 36%), низкое содержание ферритина сыроворотки ($34,3 \pm 16,5$ мкг/л), нехарактерное для АЗН.

3. При анемии злокачественных новообразований доказано повышение показателя СРБ у ряда онкогинекологических больных, гепцидина ($233,33 \pm 158,45$ мг/л) выше референсных значений.

4. У больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы при концентрации гемоглобина $70 - 90$ г/л следует индивидуально оценить необходимость в трансфузии эритроцитов и рассмотреть возможность применения рч-ЭПО, а при снижении гемоглобина ниже 70 г/л в связи с доказанным ухудшени-

Таблица

Динамика показателей Hb, количества больных с «анемическими жалобами», количества больных, получивших гемотрансфузии, до и после лечения анемии по протоколу АЗН или в период наблюдения за больными без патогенетической терапии ($n = 29$)

Параметры		Лечение по протоколу АЗН ($n = 14$)	Без лечения по протоколу АЗН ($n = 15$)
Hb, г/л:	до	$83,6 \pm 19,4$	$97,5 \pm 7,3^*$
	после	$90,0 \pm 23,8$	$82,5 \pm 15,6^*$
Количество больных с «анемическими жалобами»:	до	14 (100%)*	5 (33%)
	после	8 (57%)*	9 (60%)
Количество больных, получивших гемотрансфузии:	до	0 (0%)	0 (0%)*
	после	3 (21%)	6 (40%)*

* — $p < 0,01$.

ем их субъективного состояния показана заместительная гемотрансфузионная терапия.

5. Подтверждена эффективность использования препаратов рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией. Данную схему антианемической терапии можно рекомендовать пациенткам с содержанием гемоглобина 90 – 110 г/л на всех этапах противоопухолевого лечения с учетом запланированного его объема.

Литература

1. Опухоли женской репродуктивной системы / В. В. Баринов, А. Г. Блюменберг, В. Н. Богатырев, и др., Под ред. Давыдова В. П., Летягина, В. В. Кузнецова. – М.: МИА, 2007. – 376 с.

2. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 400 с.

3. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий – М.: Медпрактика–М., 2003. – 447 с.

4. Румянцев А. Г., Тарасова И. С., Чернов В. М. // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006. – № 34. – С. 3 – 26.

5. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98. – P. 708 – 714.

6. Crawford J. // Lung Cancer. – 2002. – Vol. 38. – P. 75 – 78.

7. Kuiper-Kramer E.P., Huisman C.M. van Raan J., van Euk H.G. // Eur. J. Clin. Biochem. – 1996. – Vol. – 34. – P. 645 – 649.

8. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W. et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 2865 – 2874.

9. Ludwig H., Birgegard G., Barrett-Lee et al. // Blood. – 2002. – abstr. 884.

10. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40(15). – P. 293 – 306.

11. Means R. T. Jr. // Stem Cells. – 1995. – Vol. 13 – P. 32 – 37.

12. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. et al. // Cancer. Treat. Rev. – 2000. – Vol. 26. – P. 303 – 311.

Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

О.Н. Минушкин¹, А.П. Осокина¹, А.Г. Шулешова¹, Т.С. Шиндина¹, Е.Г. Бурдина²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье представлены результаты 11-летнего наблюдения 50 пациентов (мужчин – 25, женщин – 25) в возрасте от 20 до 89 лет, страдавших язвенной болезнью, ассоциированной с НР, которым была проведена успешная эрадикация. Изучалась частота рецидивов язвенной болезни по данным клинических проявлений, данным эндоскопии и биопсии слизистой. Оценивалась связь рецидива с повторным инфицированием слизистой НР.

Повторное инфицирование НР за 11-летний срок наблюдения было отмечено у 58 % больных, в первые 5 лет – у 28 % больных, во вторые 5 лет – у 30 %. Остались не инфицированными 42 % больных. Возврат клинической симптоматики, характеризующей обострение язвенной болезни, был зарегистрирован у 25 больных (50 %).

Больных язвенной болезнью, ассоциированной с НР, после успешной эрадикации целесообразно наблюдать в связи с возможным реинфицированием.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

The article presents results of 11-year follow-up of 50 patients (male – 25, female – 25) aged 20-89 who suffered of ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* (Hp) and had successful Hp eradication. Recurrence incidence of ulcer disease has been studied in this group using findings of clinical picture, endoscopic and biopsy findings. Recurrence incidence with repeated Hp infectioning has been assessed as well.

Repeated Hp infectioning was seen in 58 % of these patients: first five years – 28 %; second five years – 30 %. Without infectioning – 42 %. Recurrence of clinical symptoms indicating aggravation of ulcer disease was seen in 25 patients (50 %).

Thus, it is recommended to follow-up patients with ulcer disease associated with Hp even after successful eradication because of possible reinfectioning.

Key words: duodenal ulcer disease, *Helicobacter pylori*, eradication.

В 1983 г. В. Marshall и J. Warren описали и культивировали бактерии, которые были обнаружены ими в пилорическом отделе желудка и названы *Campylobacter pylori* (позднее они были отнесены к отдельному роду *Helicobacter*). Авторы впервые указали на связь *Helicobacter pylori* (НР) с хроническим гастритом, язвенной болезнью и доказали, что данный возбудитель отвечает всем постулатам Коха в отношении хронического гастрита [24, 28].

С этого момента прошло уже достаточно времени, но дискуссии до сих пор идут довольно активные, в основном они посвящены проведению эрадикационного лечения, его важности и усовершенствованию этой терапии. Рекомендации Маастрихт-1, 2, 3 также посвящены только этим аспектам.

Эрадикация НР у больных язвенной болезнью проводится с 1996 г. и является в настоящее время основным стандартом лечения язвенной болезни.

Веским аргументом в пользу эрадикационной терапии (ЭТ) является резкое падение частоты рецидивов заболевания после элиминации бактерий [4, 5, 8, 26, 29]. По данным ряда исследователей, успешная ЭТ дает лучший клинический и экономический эффект на протяжении 12 мес после ее окончания, чем длительная антисекреторная терапия в течение того же периода времени [11].

В работах последних лет определены основные принципы и наиболее эффективные схемы лечения, направленные на эрадикацию НР-инфекции, и гораздо меньше внимания уделяется проблеме отдаленных результатов ЭТ и дальнейшему течению язвенной болезни.

Цель настоящего исследования – оценить влияние успешной эрадикации на дальнейшее течение язвенной болезни.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациентов (мужчин – 25, женщин – 25) в возрасте от 20 до 89 лет, страдавших язвенной болезнью, ассоциированной с НР, которым была проведена успешная эрадикация. Период дальнейшего наблюдения составил 11 лет. Изучалась частота рецидивов язвенной болезни по данным клинических проявлений, данным эндоскопии и биопсии слизистой. Оценивалась связь рецидива с повторным инфицированием слизистой НР.

В работе использовались методы:

- анализ клинической картины;
- динамическое эндоскопическое исследование;
- морфологическое изучение биоптатов с оценкой интенсивности обсеменения слизистой НР;
- быстрый уреазный тест;
- серологические исследования (антитела – АТ к НР в сыворотке крови).

В работе за 11-летний период наблюдения оценивали:

- продолжительность ремиссии;
- причины рецидива язвенной болезни;
- динамику клинических проявлений (исходно и сравнительно по мере обострений язвенной болезни);
- результаты динамического эндоскопического исследования;
- динамику морфологического состояния слизистой (исходно и по мере наблюдения);
- динамику быстрого уреазного теста;
- динамику серологических исследований (АТ к НР в сыворотке крови).

Результаты и обсуждение

Повторное инфицирование НР за 11-летний срок наблюдения отмечено у 58 % больных, в первые 5 лет — у 28 % больных, во вторые 5 лет — у 30 %, остались не инфицированными 42 % больных.

Что касается возврата клинической симптоматики, характеризующей обострение язвенной болезни, то он зарегистрирован у 25 больных (50%). Причем 22 (44%) из них отметили в клинической картине болезни уменьшение интенсивности болей, у 2 больных (4%) боли оставались прежними, а у 1 больного (2%) — усилились по сравнению с исходными. У 18 (36%) из них было отмечено реинфицирование НР, у 7 больных (14%) возврат клинических симптомов язвенной болезни не сопровождался повторным инфицированием. В первые 5 лет обострение наступило у 21 больного (42%), у 14 из них имелась НР-инфекция (НР+), а у 7 пациентов НР не обнаружен. Во вторые 5 лет обострение наступило у 4 больных (8%), причем у всех диагностировано повторное инфицирование НР.

При эндоскопическом исследовании установлено, что морфологическим субстратом обострения явились:

- язва луковицы двенадцатиперстной кишки у 9 больных,
- язва бульбодуоденального перехода у 1 больного,
- эрозивный гастрит у 1 больного,
- эрозивный дуоденит у 1 больного,
- эрозивный гастродуоденит у 3 больных.

У 10 больных отсутствовал морфологический субстрат обострения.

Серологические исследования, проведенные у 37 больных, показали, что АТ появились у 8 больных, у 29 АТ были отрицательными.

В таблице представлены результаты изучения анамнеза и физических данных больных обоего пола, долго страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, срок наблюдения за которыми в среднем составил 11 лет. Локализация болей, в принципе, не изменилась. Единственное, что можно отметить: большая часть болей сохранилась в верхней части живота, также увеличилось количество ощущений, которые мигрировали в предсердечную область.

Интенсивность болей имеет очень важное значение, так как она претерпела значительные изменения. Исходно больные страдали часто рецидивирующим типом (ЧРТ) течения болезни с выраженным болевым синдромом. После успешной эрадикации проявления клинической симптоматики стали носить слабый характер, сильная боль почти отсутствовала.

Что касается времени возникновения болей, то они в большей степени стали носить дневной характер и возникали после еды. Ночные боли сохранились у незначительного количества больных.

Таблица

Результаты изучения анамнеза и физических данных у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Показатели	n	До эрадикации НР (n=50)	n	После эрадикации НР (n=50)
Возраст, годы	50	42,1±3,3	50	54,6±3,3
Пол:	50		50	
м	25	50%	25	50%
ж	25	50%	25	50%
Длительность заболевания, годы	50	9,94±6,9	50	16,7±5,2
Локализация болей:			25	
- эпигастральная область	49	98%	25	50%
- правое подреберье	4		4	8%
- левое подреберье	1	2%	1	2%
- предсердечная область	10	20%	14	28%
Иррадиация болей:			48	
- нет	34	68%	3	86%
- есть,	16	32%	3	6%
из них:				
- спина	14	28%	2	4%
- правое подреберье				
- левое подреберье	1	2%		
- область сердца	1	2%	1	2%
Интенсивность болей:			15	
- слабая	11	22 %	8	30%
- умеренная	25	50 %	1	16%
- сильная	13	26 %	1	2%
- очень сильная			1	2%
Возникновение болей:			8	
- натощак	27	54%	25	16%
- дневные	46	92%	3	50%
- ночные	32	64%	22	6%
- после еды ранние	30	60%		44%
- после еды поздние	6	12%		
Диспепсические проявления:			14	
- изжога	39	78%	16	28%
- тошнота	11	22%		
- отрыжка	25	50%		32%
- рвота	1	2%		
- другие (тяжесть, дискомфорт)	31	62%	22	44%
Кишечные симптомы:			14	
- запоры	24	48%	1	28%
- послабления	4	8%		2%
- чередование запоров/ послаблений	1	2%	1	2%
Астеноневротические реакции	21	42%	11	22%
Тип течения:			3	
ЧРТ	30	60%	2	6%
УРТ	6	12%	45	4%
РРТ	3	6%		90%
Осложнения язвы:				
- прободение	1	2%		
- кровотечение	5	10%		
Сезонность обострения:			6	
- есть	42	84%		12%
Данные эндоскопии:			39	
- гастрит	50	100%	11	78%
- множественные язвы	2	4%		
- одиночные язвы	48	96%		22%
Локализация язв:			10	
- двенадцатиперстная кишка	50	100%	1	20%
- бульбодуоденальный переход				2%

Диспепсические проявления (желудочные и кишечные) стали значительно меньше в группе больных, у которых была проведена успешная эрадикация. Также уменьшились астеноневротические реакции.

Если исходно 72% больных страдали ЧРТ и умеренно рецидивирующим типом течения язвенной болезни (УРТ), то после эрадикационного лечения у 90% больных тип течения болезни стал редко рецидивирующим (РРТ). Количество обострений болезни в год после эрадикации было сведено почти к минимуму (1 раз) у 6% больных.

Также исходно у некоторых больных имели место осложнения в виде кровотечений и прободений, но после эрадикации болезнь протекала без осложнений. Исчезла сезонность обострений.

Приведенные данные позволяют считать, что эрадикационное лечение эффективно. Это доказывается в первую очередь увеличением продолжительности ремиссии язвенной болезни. У части больных не наступает излечения болезни, но на это сегодня уже никто не претендует. Персистенции НР отведена патогенетическая роль, и трансформация болезни, выражающаяся в изменении характера течения (малосимптомность и бессимптомность), увеличение продолжительности ремиссии, изменение морфологического субстрата обострения — все это факты, которые подтверждают не только патогенетическую роль персистенции НР, но и целесообразность проведения эрадикации.

Вторым важным аспектом проводимого исследования является факт, отвергающий этиологическую роль НР (11-летний срок наблюдения за больными с успешной эрадикацией показал, что далеко не у всех больных обострения болезни связаны с повторным инфицированием НР). Это очень важное обстоятельство, которое заставляет искать и рассматривать другие факторы патогенеза язвенной болезни, на которые можно и нужно влиять, чтобы добиться успеха в лечении и профилактике обострений язвенной болезни.

Второй, не менее важный вопрос: как долго сохраняется достигнутый эффект? По нашим данным у 84% больных обострения возникают в первые 5 лет. Данные, опубликованные И.И. Бураковым, показывают, что частота рецидива язвы в первые 5 лет составляет 37,5%, за 10 лет — 71,4%, т.е. по существу у большинства больных, страдающих язвенной болезнью, которым проведена успешная эрадикация НР, язвенная болезнь рецидивирует. Причем рецидив НР-инфекции возникает в 82,85% за первые 5 лет наблюдения, в 91,4% случаев за 10 лет [2]. Почти у всех больных происходит повторное инфицирование НР.

По данным исследования С.А. Чорбинской, рецидив язвенной болезни в первый год наступил у 21,9% больных, во второй год — у 16% больных; общее число случаев рецидива составило 37,9% [13]. Эти результаты незначительно отличаются от данных дальневосточных, среднеазиатских и европейских исследований, в которых наблюдался приблизительно такой же процент обострений язвенной болезни после проведенной успешной эрадикации [21].

Большинство авторов говорят о значительном уменьшении числа рецидивов и удлинении периода ремиссии заболевания [15, 17, 26]. Исследования, проведенные в Европе и США, показали значительное снижение количества рецидивов язвенной болезни после успешной эрадикации НР — от 1 до 10% в течение одного года [14, 19, 20, 22, 25, 27]. В результате 11 контролируемых исследований, проведенных в США, частота рецидивов язвенной болезни в течение 6 — 18 мес составила 6% в группе больных с достигнутой эрадикацией НР и 54% в группе

больных, у которых инфекция НР персистировала [25]. Однако в странах с высоким уровнем инфицированности населения показатель частоты рецидивов язвенной болезни после завершения успешной эрадикационной терапии, как правило, оказывался значительно выше, чем в странах с высоким социально-экономическим уровнем, и достиг 24% в течение 2 лет наблюдения [18].

Мультицентровое исследование, проведенное в Корее в 1998 г., продемонстрировало довольно высокую частоту реинфекции НР — 12,8% в год и 44,4% за период 3,5 года [19]. По данным исследований в Юго-Восточной Азии, частота реинфекции НР составила 44,8% в течение 2 лет наблюдения, причем у 24% больных в указанный период времени возникли обострения заболевания [18].

По данным за 2009 г., в развитых странах ежегодно реинфицируются НР 1,6%, в Бангладеш — 23,4%, в Корее — 13,5%, в Иране — 10,2% [29].

Проведенное в Великобритании исследование показало, что в 1-й год после успешной эрадикации повторное инфицирование происходит в 14% случаев, в последующем: 2-й год — в 0,6%, 3-й год — в 0,4%, 4-й год — в 0,4%, 5-й год — в 0,6%. В среднем ежегодно реинфицируются 0,4% больных, но обострение язв не всегда связано с повторным инфицированием НР. Общий удельный вес инфицированных НР составил 32% [16].

С нашей точки зрения, необходимо уделять особое внимание тем больным, у которых эрадикация не была достигнута. Эти больные подлежат дальнейшему активному наблюдению. В РФ выполнены 3 диссертационные работы, в которых в течение года наблюдали больных, прошедших безуспешную эрадикацию. Но при этом степень обсемененности НР у этих больных после эрадикационного лечения снизилась. Через некоторое время НР у этих больных перестал определяться. Это было связано с изменением степени обсемененности, изменением взаимоотношений антиген — иммунная система, которая в новых взаимоотношениях оказалась более состоятельной для того, чтобы справиться с НР-инфекцией [1, 3, 12].

Заключение

1. Успешная эрадикация НР у больных язвенной болезнью приводит к:

- а) удлинению периода ремиссии заболевания;
- б) изменению типа течения язвенной болезни;
- в) изменению клинических проявлений, которые становятся менее выраженными;
- г) изменению субстрата обострения язвенной болезни, который не всегда является «язвой».

2. 10-летний срок наблюдения больных с эффективной эрадикацией показывает рецидив инфекции у большинства больных.

3. Что делать? Вопрос о бесконечном повторении эрадикации пока не обсуждается ни в одной из имеющихся рекомендаций. В 2005 г. — «Маастрихт-3» — этот вопрос тоже не обсуждался. Хорошим дополнением к эрадикационному лечению может оказаться стимуляция, модуляция иммунной системы. В Европе принята специальная программа по иммунизации против *Helicobacter pylori*.

В 2007 г. в контролируемом простом слепом рандомизированном исследовании I фазы оценивалась иммуногенность и безопасность вакцины, состоящей из рекомбинантных компонентов (вакцинизирующего цитотоксина А, цитотоксинсвязанного антигена и нейтрофил-

активирующего белка), с использованием алюминия гидрохлорида в качестве адъюванта, у неинфицированных здоровых лиц. Вакцину вводили внутримышечно 57 НР-отрицательным добровольцам. Все участники исследования наблюдались на протяжении 5 мес. 36 пациентов получили бустерную дозу вакцины спустя 18-24 мес после завершения курса первичной вакцинации.

Местные и системные нежелательные реакции на вакцинацию были слабо выражены и сопоставимы с наблюдаемыми в группе плацебо. Все вакцинируемые ответили на 1 или 2 антигена, и 86% всех введенных вакцин вызвали антителы (IgG) на все 3 антигена. Кроме того, при введении вакцины отмечался и антигеноспецифический клеточный иммунный ответ. Вакцинация спустя 18-24 мес вызывает гуморальный и клеточный иммунные ответы.

Данное исследование показало, что вводимая внутримышечно вакцина против *Helicobacter pylori* демонстрирует хорошую безопасность и иммуногенность и стимулирует антигеноспецифическую Т-клеточную иммунологическую память. Для уточнения вышеуказанных свойств антихеликобактериальной вакцины требуется проведение дальнейших клинических исследований [23].

Таким образом, роль эрадикации НР в предупреждении рецидивов язвенной болезни изучена недостаточно и оценивается не всеми авторами однозначно. Мало изучен этот вопрос и по материалам наблюдений в нашей стране. Ни одна из используемых в настоящее время схем ЭТ не привела к уничтожению НР-инфекции в 100% случаев; нередко степень эрадикации НР при применении апробированных методик терапии оказывается неудовлетворительной. Это диктует необходимость дальнейших научных исследований, направленных как на усовершенствование лекарственных схем, так и на создание новых лечебных технологий. Определение терапевтического эффекта ЭТ в отдаленном периоде у больных часто рецидивирующей язвенной болезнью до настоящего времени не являлось предметом изучения. Исследования в данном направлении являются актуальными как для определения в целом эффективности антихеликобактерной терапии, так и для разработки рекомендаций по проведению эффективных противорецидивных мероприятий при язвенной болезни.

Появление вакцины и вакцинация против НР должны приветствоваться во всех случаях. Подлежать вакцинации должны будут лица, у которых нет персистенции НР-инфекции, и лица, у которых достигнута эффективная эрадикация. Это будет главной возможностью не допустить возврата НР-инфекции и обострения язвенной болезни.

Литература

1. Аронова О.В. Влияние эрадикационной терапии на дальнейшее течение язвенной болезни. // Дис. ... канд. мед. наук. М., — 2003.
2. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. - № 3. — С. 45 — 48.
3. Демина Е.А. Прогнозирование течения впервые выявленной язвы двенадцатиперстной кишки. // Дис. ... канд. мед. наук. М., — 2000.
4. Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К. с со-

авт. О патологической роли *Helicobacter pylori*. // Терапевт. арх. — 1993. - № 2. — С. 11 — 13.

5. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? В кн.: *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии* /под редакцией Ивашкина В.Т., Мегро Ф., Лапиной В.Л. — «Триада — Х», М., 1999. — С. 81 — 87.

6. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. // Язвенная болезнь. М., — 1995. С. 9.

7. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Некоторые современные представления о факторах агрессии при язвенной болезни. // Клиническая медицина. — 1990, № 8. — с. 36-40.

8. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998, № 2. — с. 7-9.

9. Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю. Диагностика *Helicobacter pylori* — инфекции у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998. — № 2. — с. 9-11.

10. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Демина Е.А. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. семилетний период наблюдения. // Рос. Гастроэнтерол. журн. — 1998. - № 2. — С. 68.

11. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на эрадикацию *Helicobacter pylori*. // Практикующий врач. — 2002. - № 1. — С. 52 — 54.

12. Товбушенко Т.М. Эрадикационная терапия больных часто рецидивирующей язвенной болезнью: ближайшие и отдаленные результаты. // Дис. ... канд. мед. наук. М., — 2001г.

13. Чорбинская С.А., А.Н. Вахлаков, Т.М. Товбушенко, Н.Ф. Покутний, Л.В. Кудрявцева, Ю.П. Грибунов, А.И. Данько. Отдаленные результаты эрадикационной терапии больных язвенной болезнью. // Кремлевская медицина. — Клинический вестник. — 2000. - № 1. — С. 21 — 24.

14. Abu-Mahfouz M.Z., Prasad V.M., Santogade P., Cutler A.F. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — № 11. — P. 2025 — 2028.

15. Borody T.J., Cole P., Noonan S. et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. // Med. J. Austr. — 1989. — Vol. 151. — P. 431 — 435.

16. Cameron E.A.B.; G.D. Bell; L. Baldwin; K.U. Powell; S.G.J. Williams. Long-Term Study of Re-Infection Following Successful Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2006. — Vol. 23. - № 9. — P. 1355-1358.

17. George L.L., Borody T.J., Andreuws P., Devine M. et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. // Med. J. Austr. — 1990. — Vol. 153. — P. 145 — 149.

18. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. // Gastroenterology. 2000. — Vol. 118. — S2-S8.

19. Kim N., Lim S.Y., Lee K.H. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. // J. Clin. Gastroenterol. — 1998. Vol. 27. — № 4. — P. 321 — 326.

20. Labenz J., Gyenes E., Ruhe G.H. et al. HP reinfection and clinical course of ulcer disease in the first year after amoxicillin/omeprazole treatment [abstract]. // Ir. J. Med. Sci. — 1992. — Vol. 161. — Supple 10. — P. 15 — 16.

21. Laine L., Hopkins R., Garardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — № 9. — P. 1409 — 1415.

И др. авторы.

Клинические проявления и особенности терапии депрессий в практике гастроэнтеролога

С.В. Кикта¹, М.Ю. Дробижев², С.Г. Бурков¹

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

145 больных с депрессиями, наблюдавшихся гастроэнтерологами (основная группа), сопоставлялись по демографическим показателям и особенностям психической патологии с остальными 1807 пациентами с депрессивными состояниями, лечившимися у других врачей непсихиатрических специальностей, участвовавших в программе ПАРУС (группа сравнения). Показано, что депрессии в гастроэнтерологической практике отражают нарушение адаптации больных к ситуации, связанной с их заболеванием. Жалобы больных связаны как с депрессией, так и с заболеванием. С учетом патогенеза жалоб и переносимости антидепрессантов для лечения депрессий в гастроэнтерологической практике следует рекомендовать пирлиндол, пипофезин, мirtазапин, агомелатин.

Ключевые слова: гастроэнтерология, депрессия, клиника, лечение.

145 patients with depression who were consulted by gastroenterologists (main group) were compared with 1807 patients with depressive states who were consulted by other specialists of not psychiatric specialties who take part in program PARUS (comparison group). Patients were compared by demographic parameters and peculiarities of their psychopathology. It has been found out that depression in gastroenterological practice reflects impairments in adaptation of these patients to situations caused by their disease. Patients complained of both depression and their disease. The following preparations are recommend for treating depression in gastroenterological practice taking into account patients' complaints and tolerance to antidepressants: Pirlindol, Pipophesin, Mirtazapin, Agomelatin

Key words: gastroenterology, depression, clinical manifestations, treatment.

Рекомендации по лечению депрессий в общемедицинской практике обычно основываются на опыте терапии этих состояний в психиатрии [8]. Между тем существуют очевидные различия в клинике депрессивных расстройств, наблюдающихся психиатрами и врачами иных специальностей [7]. Очевидно, что это обстоятельство может самым неблагоприятным образом сказаться на практической ценности рассматриваемых рекомендаций. Ситуация усугубляется тем, что опыт изучения эффективности и переносимости антидепрессантов у больных, наблюдающихся вне специализированной психиатрической сети, особенно в нашей стране, носит весьма ограниченный характер. Обычно такие работы строятся по типу так называемых постмаркетинговых исследований [4–6]. Они включают малое число наблюдений (как правило, 20–30 больных), выполняются открытым методом и не предусматривают контроля с помощью препарата сравнения и/или плацебо. Кроме того, выбор антидепрессанта и пациентов для исследования чаще всего обусловлен маркетинговым планом фармацевтической компании, осуществляющей продвижение определенного препарата для лечения того или иного контингента больных. Между тем такие планы могут в значительной мере отличаться от современных представлений о рациональной антидепрессивной терапии. В результате данные постмаркетинговых исследований весьма трудно учитывать при создании рекомендаций по лечению депрессий в общемедицинской сети.

Возможный выход из сложившейся ситуации связан с уточнением клинических особенностей депрессивных состояний, наблюдающихся вне специализированных психиатрических учреждений. Такие данные могут быть использованы для рационального выбора антидепрессантов, основанного на современных представлениях о

соответствии клиники депрессии и механизмов действия препарата. В свою очередь отобранные лекарственные средства должны включаться в различные исследования и медикаментозный арсенал практикующего врача, осуществляющего терапию депрессий. Представленные задачи последовательно реализуются в ряде исследований, выполненных на основе анализа данных [3]¹. В настоящей работе анализируются особенности депрессий и выбор антидепрессантов для лечения этих состояний, наблюдающихся в гастроэнтерологической практике.

Материалы и методы

Из числа пациентов, участвовавших в программе ПАРУС, отобраны больные, наблюдавшиеся гастроэнтерологами. Эти наблюдения составили основную группу. В контрастную группу (сравнения) вошли пациенты, наблюдавшиеся врачами иных специальностей, страдавшие различной соматической патологией, за исключением заболеваний желудочно-кишечного тракта. Для выявления характера депрессий группы сопоставлялись по демографическим показателям и характеру, выраженным в баллах, ответам на шкалу CES-D [1]. Сравнение осуществлялось с помощью однофакторной ANOVA. Вычисления проводили с помощью программы Statistica for Windows (StatSoft Inc. 1995–1999).

Результаты и обсуждение

Из 2327 пациентов, участвовавших в программе ПАРУС, отобраны 145 лиц, наблюдавшихся гастроэнтероло-

¹ Авторы выражают благодарность группе изучения программы ПАРУС (ГИПП) за предоставленную возможность использовать базу данных этого исследования.

Таблица 1

Сравнение больных изученных групп по демографическим показателям²

Показатель	Группа		p
	основная n (%) или среднее ± стандартное отклонение	контрастная n (%) или среднее ± стандартное отклонение	
Пол (м./ж.)	34 (23,4)/111 (76,6)	492 (27,3)/1310 (72,7)	0,32
Средний возраст, годы	43,2 ± 10,5	50,2 ± 14,5	0,000
Семейное положение:			0,66
не женат (не замужем)	12 (8,3)	205 (11,4)	0,25
женат (замужем)	95 (65,5)	1129 (62,9)	0,54
разведен(а)	27 (18,6)	223 (12,4)	0,03
вдовец (вдова)	11 (7,6)	237 (13,2)	0,05
Уровень образования:			
неполное среднее	4 (2,8)	75 (4,2)	0,41
среднее	7 (4,8)	235 (13,1)	0,004
среднее специальное	46 (31,7)	632 (35,2)	0,40
незаконченное высшее	7 (4,8)	107 (6,0)	0,58
высшее	81 (55,9)	747 (41,6)	0,001
Род занятий:			
учащийся	9 (6,2)	66 (3,7)	0,13
рабочий	19 (13,1)	197 (10,9)	0,42
служащий	69 (47,6)	670 (37,2)	0,01
свободная профессия	1 (0,7)	49 (2,7)	0,14
руководитель	14 (9,7)	91 (5,0)	0,02
предприниматель	10 (6,9)	63 (3,5)	0,04
безработный	6 (4,1)	81 (4,5)	0,84
пенсионер (не работающий)	13 (9,0)	453 (25,1)	0,000
не работает по инвалидности	4 (2,8)	132 (7,3)	0,04

гами по поводу язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (90 наблюдений, или 62,1%), хронического гастрита (15; 10,3%), хронического панкреатита (23; 15,9%), хронического холецистита (15; 10,3%), синдрома раздраженного кишечника (19; 13,1%), хронического колита (6; 4,1%), желчнокаменной болезни (4; 2,8%).

Контрастную группу (группу сравнения) составляют 1807 пациентов, которые страдают различными заболеваниями. Среди них чаще всего отмечаются артериальная гипертензия (1061 наблюдение; 58,7%), остеохондроз позвоночника (900, 49,8%), дисциркуляторная энцефалопатия (523; 28,9%), синдром вегетативной дистонии (398, 22%).

² При чтении таблицы следует учитывать, что у некоторых больных из базы данных программы ПАРУС отсутствуют те или иные демографические показатели (например, возраст или уровень образования). Соответственно, эти случаи исключаются из статистического анализа. В результате суммарное число наблюдений в той или иной графе (пол, семейное положение и т.д.) может быть немного меньше количества больных в группе.

Установлено, что больные депрессиями, наблюдающиеся гастроэнтерологами, отличаются от остальных пациентов, страдающих депрессивными состояниями, более благополучными демографическими показателями (табл. 1).

Так, они значимо моложе. Их отличает высшее образование, они заняты трудовой деятельностью (являются служащими, руководителями, предпринимателями). Единственный показатель, не укладывающийся в указанную тенденцию — доля разведенных лиц, которых больше среди больных депрессиями, наблюдающихся гастроэнтерологами. В то же время пациенты из контрастной группы старше. Среди них почти вдвое больше лиц, у которых умер супруг. Многие из рассматриваемых пациентов не работающие пенсионеры. Среди больных группы сравнения значимо чаще встречаются инвалиды, не занятые в трудовой деятельности.

Несмотря на то что изученные группы не отличаются по сумме баллов шкалы CES-D³ (23,3 ± 2,7 против 23,4 ± 3,3, $p=0,46$), особенности ответов на отдельные вопросы указанной методики указывают на существенные отличия по клиническим особенностям депрессивных состояний CES-D (табл. 2).

Так, депрессии, наблюдающиеся в гастроэнтерологической практике, отличают жалобы на отсутствие удовольствия от еды, плохой аппетит, а также чувство, что жизнь сложилось неудачно. Депрессивным состояниям из контрастной группы свойственны большая вы-

раженность патологически сниженного настроения (ощущение одиночества, тенденция к более выраженным жалобам на грусть, хандру), идей самообвинения (больным кажется, что они хуже других), идеаторное торможение, реализующееся снижением речевой активности (больные отмечают, что стали меньше говорить).

Принято считать, что депрессивные состояния, наблюдающиеся у больных в непсихиатрической медицине, могут возникать без видимых причин (так называемые расстройства настроения в МКБ-10) либо в связи с различными стрессовыми ситуациями (так называемые нарушения адаптации в МКБ-10). Первые из указанных

³ Ответы градуируются в соответствии с частотой возникновения жалобы: 0 (очень редко или никогда), 1 (иногда), 2 (значительную часть времени), 3 (практически все время). Некоторые из вопросов (например, «я надеюсь на хорошее будущее») были сформулированы таким образом, что предусматривали обратную градацию выраженности: 3 (очень редко или никогда), 2 (иногда), 1 (значительную часть времени), 0 (практически все время).

Таблица 2

Сравнение основной и контрастной групп по ответам на вопросы CES-D

Вопросы CES-D	Группа		p
	основная, среднее $\pm$ стандартное отклонение	контрастная, среднее $\pm$ стандартное отклонение	
Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило	1,3 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,7	0,40
Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит	1,1 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 0,7	<0,001
Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски	1,1 $\pm$ 0,7	1,2 $\pm$ 0,7	0,13
Мне кажется, что я не хуже других	1,0 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,9	<0,001
Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься	1,1 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,7	0,52
Я чувствую подавленность	1,3 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,7	0,82
Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий	1,4 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,7	0,78
Я надеюсь на хорошее будущее	1,4 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,9	0,18
Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно	1,3 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,7	0,001
Я испытываю беспокойство, страхи	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,7	0,45
У меня плохой ночной сон	1,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8	0,31
Я чувствую себя счастливым человеком	1,8 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,7	0,40
Кажется, что я стал меньше говорить	0,5 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,7	0,000
Меня беспокоит чувство одиночества	0,9 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,7	0,02
Окружающие настроены недружелюбно ко мне	0,6 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,6	0,75
Жизнь доставляет мне удовольствие	1,7 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,7	0,10
Легко могу заплакать	1,2 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,9	0,72
Я испытываю грусть, хандру	1,3 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,6	0,06
Мне кажется, что люди меня недолюбливают	0,6 $\pm$ 0,6	0,7 $\pm$ 0,6	0,16
У меня нет сил и желания начинать что-либо делать	1,1 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 0,7	0,45

депрессий отличает большая тяжесть, нередко сопряженная со снижением активности, работоспособности, а в случае затяжного течения даже с инвалидизацией [8]. Симптомы этих депрессивных состояний мало зависят от каких-либо внешних обстоятельств. Вторые депрессии, как правило, более легкие [8]. Они не сопряжены с выраженным нарушением активности. Их симптомы обязательно отражают психотравмирующую ситуацию, например, неблагоприятные условия жизни или соматическое заболевание [2].

Если теперь обратиться к результатам настоящего исследования, то можно видеть, что депрессии в гастроэнтерологической практике скорее являются нарушением адаптации. Их отличает меньшая выраженность симптомов, связанных с патологически сниженным настроением, идеями самообвинения, торможением психических

процессов. При этом они явно вызваны не социальными причинами, а соматическим заболеванием. Об этом свидетельствуют вполне благополучные демографические показатели больных основной группы. В то же время некоторые проявления рассматриваемых депрессий трудноотличимы от жалоб, свойственных основному заболеванию (так называемые общие симптомы). Так, снижение аппетита, с одной стороны, отражает нарушение пищеварения, с другой — обусловлено дефицитом нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина и норадреналина), возникшим вследствие депрессии в латеральном гипоталамусе, нейроны которого обеспечивают пищевую мотивацию [10]. Остальные жалобы (утрата ранее присущего чувства удовольствия от процесса еды, ощущение, что жизнь сложилась неудачно) отражают тягостный для больного характер ситуации, когда прием пищи из-за проявлений болезни уже не приносит положительных эмоций. При этом эти переживания связаны с характерным для депрессии дефицитом дофамина и норадреналина в мезолимбической системе, отвечающей за эмоции человека [10].

Очевидно, что депрессии, возникновение которых связано с соматическим заболеванием, будут редуцироваться сами по себе, по мере лечения и улучшения состояния больных. Тем не менее очевидные признаки тягостного характера переживаний пациентов прямо указывают на желательность назначения антидепрессанта. При этом любой препарат, увеличивая содержание нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина и норадреналина) в латеральном гипоталамусе, будет способствовать редукции проявлений депрессий, включая снижение аппетита (табл. 3).

И лишь антидепрессанты, воздействующие исключительно на обмен серотонина (см. табл. 3), могут, особенно в начале лечения, привести к еще большему ухудшению аппетита, развитию тошноты, изжоги, рвоты, гастралгий, усилению перистальтики кишечника и диареи [10]. Это происходит из-за воздействия указанного нейротрансмиттера на серотониновые рецепторы (5-НТ₂C, 5-НТ₂A, 5-НТ₃ и 5-НТ₄) в вентромедиальной зоне гипоталамуса, триггерной зоне, пищеварительном тракте [10]. Подобные побочные эффекты способны затруднить использование препаратов при депрессиях у больных с гастроэнтерологической патологией.

В то же время многие антидепрессанты даже обладают дополнительными возможностями в плане нормализации аппетита. Для этого они блокируют серотониновые (5-НТ₂C - амитриптилин, имипрамин, мirtазапин, агомелатин; 5-НТ₂A - амитриптилин, имипрамин, мirtазапин), норадреналиновые (2-амитриптилин, имипрамин, мirtазапин), гистаминовые (H₁ - амитриптилин, имипрамин, мirtазапин, миансерин, мапротилин) рецепторы в вентромедиальной зоне гипоталамуса, что способствует увеличению потребности в пище [10]. С

Таблица 3

Влияние антидепрессантов на обмен некоторых нейротрансмиттеров [10]

Антидепрессант	Нейротрансмиттеры		
	норадреналин	дофамин	серотонин
Амитриптилин	↑↑	↑↑	↑↑
Имипрамин	↑↑	↑↑	↑↑
Пипофезин	↑	↑	↑
Пирлиндол	↑	↑	↑
Кломипрамин	↑↑		↑↑
Агомелатин	↑	↑	
Венлафаксин	↑↑		↑↑
Дулоксетин	↑↑		↑↑
Милнаципран	↑		
Миртазапин	↑↑	↑	↑↑
Миансерин	↑		
Мапротилин	↑↑		
Сертралин			↑↑
Циталопрам			↑↑
Эсциталопрам			↑↑
Пароксетин			↑↑
Флуоксетин			↑↑
Флувоксамин			↑↑

учетом патогенеза остальных жалоб (отсутствие удовольствия от еды, чувство, что жизнь сложилось неудачно), связанных с дефицитом дофамина и норадреналина, следует отдать предпочтение антидепрессантам, влияющим на эти нейротрансмиттеры (см. табл. 3). Возможно, однако, что из их числа следует исключить препараты, сильно блокирующие М1-холинорецепторы и способствующие развитию запоров (амитриптилин, имипрамин) [10]. Соответственно, для лечения депрессий в гастроэнтерологической практике можно рекомендовать пирлиндол, пипофезин, миртазапин, агомелатин.

Выводы

1. Депрессии в гастроэнтерологической практике отражают нарушение адаптации больных к ситуации, связанной с их заболеванием.

2. Жалобы больных связаны как с депрессией, так и с заболеванием.

3. С учетом патогенеза жалоб и переносимости препаратов для лечения депрессий в гастроэнтерологической практике следует рекомендовать пирлиндол, пипофезин, миртазапин, агомелатин.

Литература

1. Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2003. – Т. 103, N 5. С. 11–18.
2. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Дисс. ... д-ра. мед. наук. М., 2000.
3. Дробижев М.Ю., Макух Е.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007 – Т. 9, N 4. – С. 26–29.
4. Дробижев М.Ю., О.И. Лебедева, А.В. Добровольский // В кн.: Тревога и обсессии/ Под ред. проф. А.Б.Смулевича. – М., 1998. – С. 269–278.
5. Иванов С.В., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. // Тер. Арх. – 2003 – N 10. – С.38–42.
6. Иванов С.В., Кадушина Е.Б., Захарчук Т.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – т. 3. – № 2. – С. 95 – 98.
7. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. // Кардиология – 2004 – N 1- С.48–54.
8. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 432С.
9. Bazire S. Psychotropic drug directory 2003/2004. Bath Press, Bath 2003. – 416P.
10. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117P.

Современные возможности диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени в поликлинической практике

С.Г. Бурков, С.А. Годунова, Н.Ю. Гурова, Н.В. Егорова,
Н.И. Кулакова, В.И. Леонова, Н.В. Подопрigора, Е.В. Григорьева
ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, клинического течения, диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения L-орнитин-L-аспартата у 48 больных, страдающих неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, диагностика, лечение.

The article discusses questions of epidemiology, clinical picture, diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty disease in the liver. Findings on safety and effectiveness of preparation L-orinitin-L-aspartat in 48 patients suffering of nonalcoholic steatohepatitis are presented as well.

Key words: nonalcoholic fatty disease in the liver, nonalcoholic steatohepatitis, diagnostics, treatment.

В последние десятилетия во всем мире хронические заболевания печени являются предметом пристального внимания. Скрупулезное изучение вирусных, алкогольных, аутоиммунных механизмов поражений печени позволило добиться существенных сдвигов в их диагностике и лечении, однако по-прежнему болезни печени занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности, инвалидизации и смертности. При этом на фоне повсеместного увеличения числа лиц, страдающих сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, все большее значение приобретает проблема изучения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в ближайшие десятилетия будет встречаться все чаще. Так, по мнению британских гепатологов-трансплантологов из Лондонского King's College Hospital, если ситуация не изменится, то в ближайшие 20–30 лет ожирение станет наиболее частой причиной цирроза печени, требующего проведения трансплантации печени (BBC News, 2008). По данным американских исследователей, из 35 781 пациента, которым была произведена трансплантация печени, число больных, у которых первичным показанием для оперативного лечения явился неалкогольный стеатогепатит, возросло с 1,2% в 2001 г. до 9,7% в 2009 г. (www.medwire-news.md).

НАЖБП включает в себя стеатоз (жировую дистрофию) печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз печени, который, по мнению ряда экспертов, существенно повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность НАЖБП составляет 20–35%, однако среди больных с ожирением, особенно морбидным, она встречается еще чаще, достигая 90% [5]. Многие годы стеатоз печени считался относительно доброкачественным заболеванием, поскольку функция печени при нем страдает незначительно, однако накопленный опыт показал, что при данном состоянии увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа. В 1980 г. Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», являющийся самостоятельной нозологической единицей, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные

изменениям при алкогольном гепатите; однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах (в среднесуточной дозе 40 г и больше чистого этанола для мужчин и 20 г и больше для женщин), способных вызвать повреждение печени [3]. Распространенность НАСГ в общей популяции неизвестна. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, НАСГ составляет приблизительно 7–9%, при этом алкогольный гепатит встречается в 10–15 раз чаще. Заболевание, как правило, развивается в возрасте 40–60 лет; женщины болеют чаще (соотношение мужчин и женщин — 1:3). По результатам аутопсии, стеатогепатит наблюдается примерно у 6% больных, у которых исключено злоупотребление алкоголем, и у 20% — по результатам биопсии печени в связи с хроническим гепатитом неуточненной этиологии. По данным Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, доля НАСГ в структуре хронических заболеваний, при которых проводилась биопсия печени, составила 5,2% [2].

В основе НАЖБП лежит инсулинорезистентность и нарушение энергетического обмена между жировой тканью, скелетной мускулатурой и печенью. Жировая дистрофия печени возникает в основном из-за повышенного поступления в печень жирных кислот, что связано либо с избыточным поступлением жира с пищей, либо с повышенным липолизом в инсулинорезистентной жировой ткани. Дополнительный вклад вносит повышенный синтез жиров, уменьшение окисления свободных жирных кислот и нарушение вывода триациглицерола. Патогенез НАСГ, к сожалению, изучен недостаточно. Считается, что в нем играет роль повышение синтеза провоспалительных цитокинов жировой клетчаткой внутренних органов, купферовскими клетками и гепатоцитами, снижение синтеза адипонектина — цитокина, подавляющего воспаление, фиброз и пролиферацию адипоцитов. Это ведет к повреждению клеток, воспалению, апоптозу и фиброзу — типичным проявлениям гепатита на фоне неалкогольной жировой дистрофии печени.

Клинически НАЖБП характеризуется малосимптомным или вовсе бессимптомным течением. Некоторые пациенты (чаще дети) предъявляют жалобы на незначительный дискомфорт в животе, чувство тяжести

или боль в правом верхнем квадранте живота, слабость, недомогание. Чаще больные обращаются к врачу по другим причинам и нарушение функции печени обнаруживается случайно. Во всех случаях необходимо исключить злоупотребление алкоголем. Чаще всего при клиническом обследовании отмечается увеличение размеров печени без симптомов, характерных для ее хронических диффузных заболеваний.

Основным методом инструментальной диагностики НАЖБП является ультразвукография (точность до 80-85%), которая легко позволяет выявить признаки заболевания: значительное повышение эхогенности паренхимы, увеличение затухания эхосигнала в глубоких отделах паренхимы, сглаженность сосудистого рисунка, гепатомегалию. Другим перспективным методом, в последние годы привлекающим все большее внимание исследователей, является непрямая эластография печени, дающая возможность быстро без инвазивного вмешательства оценить выраженность фиброза органа. Компьютерная или магнитно-резонансная томография, контрастная ангиография также используются в диагностике, однако из-за высокой стоимости и/или обременительности их применение для первичной диагностики НАЖБП ограничено. К сожалению, отличить стеатоз печени от НАСГ без биопсии печени невозможно. Для гистологической картины гепатита характерна крупнокапельная жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация печеночных долек, возможен перивенулярный фиброз.

Степень фиброза печени во многом определяет тяжесть болезни. Если начальные стадии, как правило, бессимптомны, то выраженный фиброз нередко проявляется характерными признаками цирроза печени. К отдельным факторам риска развития фиброза у больных с НАСГ относятся ожирение, возраст старше 50 лет, принадлежность к белой расе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, женский пол, соотношение АлАТ/АсАТ в сочетании с умеренным повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), низкий уровень тромбоцитов. У больных с НАСГ часто определяются нарушения липидного спектра, тогда как гипербилирубинемия, снижение протромбинового индекса и уровня альбумина встречаются редко. Поскольку у данной категории больных в обязательном порядке должно быть исключено злоупотребление алкоголем, дополнительную информацию дают высокий уровень ГГТП, ферритина, преобладание подъема АсАТ.

В настоящее время не существует стандартного метода лечения НАЖБП и НАСГ, который был бы основан на доказательной базе, поэтому основная цель терапии состоит в улучшении биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедлении и блокаде фиброгенеза. В любом случае терапия должна начинаться с изменения образа жизни, под которым подразумевают как изменение рациона питания, так и увеличение физических нагрузок. Идеальной диеты не существует. Очевидно, что больные НАЖБП (особенно НАСГ) едят больше, чем здоровые лица, поэтому им в первую очередь необходимо уменьшить калорийность суточного рациона. Одной из рекомендаций может быть совет по ограничению потребления или замене продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, на содержащие моновенасыщенные (пальмитиновая и олеиновая) и

полиненасыщенные (докозагексаеновая и эйкозопентаеновая) жирные кислоты. К первой группе относятся молоко, арахисовое и оливковое масло, а ко второй — рыбий жир, льняное масло, грецкие орехи.

Физические упражнения повышают чувствительность к инсулину, способствуют уменьшению жировой клетчатки внутренних органов, увеличивают уровень адипонектина и уменьшают проявления стеатоза печени. Для достижения этих целей считается достаточным 3-4 занятий аэробными упражнениями в неделю (при затратах 400 ккал за одно занятие). Доказано, что снижение массы тела на 8-10% по сравнению с исходной сопровождается улучшением гистологической картины НАСГ [5].

Наиболее спорным остается вопрос медикаментозной терапии НАЖБП. За последнее десятилетие поиску подходов к лечению данной категории больных было посвящено большое количество исследований. Общепризнана необходимость коррекции метаболических нарушений (инсулинорезистентности, оксидативного стресса, гиперлипидемии). Одним из эффективных и перспективных направлений лечения НАСГ является преодоление инсулинорезистентности, в том числе при отсутствии клинических признаков нарушения толерантности к глюкозе, с использованием инсулиносенситайзеров (метформин, пиоглитазон, росиглитазон), хотя результаты пробных неконтролируемых клинических исследований метформина оказались разочаровывающими. Значение антиоксидантов (витамин Е, бетаин), гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды) в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения НАЖБП, и НАСГ в частности, продолжает изучаться. Поскольку не существует медикаментозного средства, однозначно улучшающего течение НАЖБП, поиск перспективного лекарственного агента продолжается. В этой связи можно обратиться к опыту немецких коллег, изучавших эффективность препарата Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для лечения хронических заболеваний печени [4].

Гепта-Мерц состоит из двух аминокислот — орнитина и аспартата, каждая из которых включается как в общие, так и в специфические для каждой аминокислоты метаболические пути, что и определяет терапевтические свойства препарата. Самое частое показание для назначения Гепта-Мерца — печеночная энцефалопатия, осложняющая заболевания печени (в первую очередь цирроз) любой этиологии и в значительной степени определяющая прогноз. Известно, что только один из пяти больных циррозом печени с симптомами печеночной энцефалопатии выживает в течение 5 лет. Основной причиной развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови: аммиак напрямую действует на ЦНС и потенцирует другие факторы, вызывающие данное состояние. Повышение концентрации аммиака в крови происходит в результате дисбаланса между его образованием и обезвреживанием. Основные реакции образования аммиака в организме: дезаминирование аминокислот и распад мочевины и других азотсодержащих соединений в толстой кишке. Обезвреживание аммиака преимущественно происходит в реакциях орнитинового цикла в печени и путем образования глутамина. Последняя реакция происходит как в печени, так и в мыш-

цах. У больных с заболеваниями печени ее способность обезвреживать аммиак значительно снижается. Поэтому мышцы берут на себя значительную работу по обезвреживанию аммиака и поддерживают определенный баланс между его образованием и обезвреживанием. Применение Гепат-Мерца приводит к увеличению активности ферментов цикла обезвреживания аммиака как в печени, так и мышцах; повышению толерантности к белку, что позволяет рекомендовать адекватную диету и предотвращать потерю мышечной массы [1].

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на белково-синтетическую функцию печени. Известно, что для полноценного процесса биосинтеза белка в организме в том числе необходимы аминокислоты и нуклеиновые кислоты. Исследования показали, что Гепат-Мерц увеличивает пул и тех и других, а также оказывает стимулирующее влияние на сами процессы биосинтеза белка, поскольку каждая из аминокислот, входящих в состав препарата, дает анаболический эффект. В клинических исследованиях было доказано увеличение синтеза белка в мышцах у больных циррозом печени при назначении препарата. Поэтому в соответствии с анаболическим эффектом, патогенетически обоснованным следует рассматривать назначение препарата при всех гиперкатаболических состояниях: хронических заболеваниях печени, белковой недостаточности любой этиологии и степени выраженности, голодании, хронических инфекционных заболеваниях. Более того, орнитин и аспарат служат субстратами орнотинового цикла, в котором происходит детоксикация аммиака. Орнотиновый цикл сопряжен с циклом Кребса, который является основным источником энергии у человека. Поэтому при увеличении содержания орнитина и аспарата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса. Аспарат приводит к уменьшению зависимости клеток от получения энергии гликолизом и росту получения энергии из жирных кислот, проходящих через печень. Снижается образование молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления бескислородного окисления.

Итак, Гепат-Мерц оказывает многогранное фармакологическое действие на организм: повышает толерантность к белку и оказывает анаболическое действие, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Кроме того, аспарат, входящий в состав препарата, повышает проницаемость биологических мембран для ионов калия и магния, приводя к стабилизации заряда мембран, повышая устойчивость клеток к различного рода повреждающим и разрушающим факторам, включая активные формы кислорода. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата. Этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии (гепатите, циррозе).

Как сказано выше, в работе немецких авторов [4], основанной на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 25 медицинских центрах Германии, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость Гепат-Мерца при хронических заболеваниях печени. По итогам работы препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с хроническими заболеваниями пече-

ни, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. В частности, Гепат-Мерц способствовал улучшению состояния больных жировой дистрофией печени (снижение концентрации трансаминаз и ГГТП приблизительно на 50%) и хроническим гепатитом (снижение показателей на 40-50%). Примечательно, что в этой группе пациентов снижение концентрации энзимов до нормального уровня было обеспечено малыми дозами препарата. В случаях алкогольного гепатита было установлено, что степень снижения первоначальных уровней ферментов зависела от продолжительности лечения, дозировки препарата, а также от того, прекращено ли употребление алкоголя. Минимальной эффективной пероральной суточной дозой Гепат-Мерца является 9 г.

Учитывая все вышеизложенное, мы провели простое открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности L-орнитин-L-аспартата (препарата Гепат-Мерц) в лечении НАЖБП (НАСГ).

Согласно разработанному дизайну исследования, перед его началом (визит скрининга) и после завершения (через 4 нед терапии) каждый пациент прошел клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Критериями включения служили наличие НАСГ, возраст от 18 до 69 лет, критериями исключения - вирусный, алкогольный, аутоиммунный или лекарственный гепатит/цирроз печени, прием гепатопротекторов, беременность и лактация.

После включения пациента в исследование L-орнитин-L-аспарат (Гепат-Мерц) назначали в дозе 3 г гранулята 3 раза в сутки через 1 ч после еды в течение 4 нед. На контрольном визите через 4 нед терапии проводили повторное обследование.

В исследование было включено 48 больных (19 мужчин и 29 женщин, средний возраст $49,2 \pm 6,8$ года), страдавших НАЖБП (НАСГ). Диагноз заболевания основывался на тщательном анализе характера жалоб больного и данных анамнеза, результатах физикального обследования, теста на цифровую последовательность, лабораторных (общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови — билирубин, глюкоза, белок, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП) и инструментальных (ультразвуковая и/или магнитно-резонансная томография печени) исследований (рис. 1, 2).

Анализ характера жалоб во время первого визита показал, что чувство тяжести, ощущение дискомфорта в правом подреберье беспокоили 16 (33,3%) больных, у 11 (22,9%) отмечались признаки астенического синдрома (слабость, утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности).

Согласно анамнестическим данным, длительность заболевания составила от 1 года до 7 лет. У 28 больных, по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт, повышение уровней трансаминаз носило транзиторный характер на протяжении нескольких лет. У всех больных в последние 6-12 мес до включения в исследование отмечалось стабильное повышение уровней АсАТ, АлАТ и ГГТП в 1,5-2 раза.

Из сопутствующих заболеваний (табл. 1) в первую очередь необходимо выделить гипертоническую болезнь (35,4% случаев), сахарный диабет (29,2%), ИБС (27,1%) и ГЭРБ (25%).

Таблица 1

Характер сопутствующей патологии

Заболевание	Число больных	
	абс.	%
Гипертоническая болезнь	17	35,4
ИБС	13	27,1
Сахарный диабет 2-го типа	14	29,2
Абдоминальное ожирение	21	43,7
Желчнокаменная болезнь	5	10,4
Холестероз желчного пузыря	4	8,3
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки	4	8,3
ГЭРБ	12	25,0
Подагра	4	8,3
Мочекаменная болезнь	4	8,3
Бронхиальная астма	1	2,1

При физикальном осмотре у 4 больных отмечалось увеличение размеров печени, у 11 — умеренная болезненность при пальпации правого подреберья. Абдоминальное ожирение диагностировано у 21 (43,7%) пациента. В качестве критериев использовали два антропометрических показателя: индекс массы тела ($\geq 30,0$ кг/м²) и окружность талии (≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин).

Тест на цифровую последовательность не выявил патологических отклонений (более 40 с) у 46 больных, в 2 случаях имели место признаки латентной энцефалопатии (55 и 58 с).

В общих анализах крови и мочи диагностически значимых изменений не было отмечено, в то время как при биохимическом исследовании крови зафиксировано повышение уровней АсАТ, АлАТ и ГГТП (табл. 2).

Во всех случаях при ультразвуковом исследовании (см. рис. 1) выявлены признаки стеатоза печени различ-

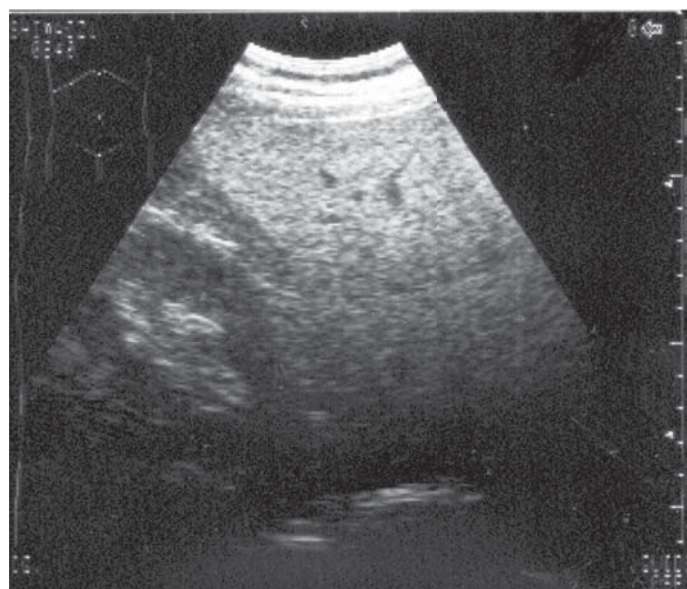


Рис. 1. Эхографическая картина печени при стеатозе.

Таблица 2

Результаты биохимического исследования крови в динамике

Исследуемые параметры	Визит 1	Визит 2 (через 4 нед)
Билирубин, мкмоль/л	13,6±4,1	13,2±5,1
АсАТ, ЕД/л	60,7±7,2	32,7±3,2**
АлАТ, ЕД/л	70,1±5,3	36,2±4,8**
ГГТП, ЕД/л	78,8±6,4	41,1±2,1**
ЩФ, ЕД/л	189,9±17,8	173,9±9,4
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,6	4,7±0,3
Холестерин, ммоль/л	5,2±3,6	4,9±2,3
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,9	1,3±0,7
Мочевая кислота, ммоль/л	291,3±98,9	289,0±79,7
Общий белок, г/л	60,5±4,7	63,4±3,4

*достоверность различий между показателями на визитах 1 и 2 ($p < 0,01$).

ной степени выраженности (табл. 3), в то же время эхографических симптомов острого гепатита или цирроза печени не зафиксировано ни в одном наблюдении. У 4 (8,3%) больных в процессе обследования диагностирован холестероз желчного пузыря (у 3 имели место множественные полипы), а у 5 (у 3 впервые) — конкременты желчного пузыря.

Мультиспиральная компьютерная томография (рис. 2), проведенная 24 больным, также позволила подтвердить диагноз стеатоза печени: плотность паренхимы колебалась в пределах от 20 до -10 ед. Н (при норме 50-60 ед. Н).

Следует заметить, что у 32 больных при эзофагогастродуоденоскопии, выполнявшейся по различным показаниям, отсутствовали признаки варикозного расширения вен пищевода.

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования печени

Признак	Число больных	
	абс.	%
Повышение эхогенности паренхимы	48	100
Усиление затухания эхосигнала в глубоких отделах паренхимы	43	89,6
Сглаженность сосудистого рисунка	39	81,2
Гепатомегалия	15	31,3
Спленомегалия	2	4,2
Расширение портальной вены	0	0

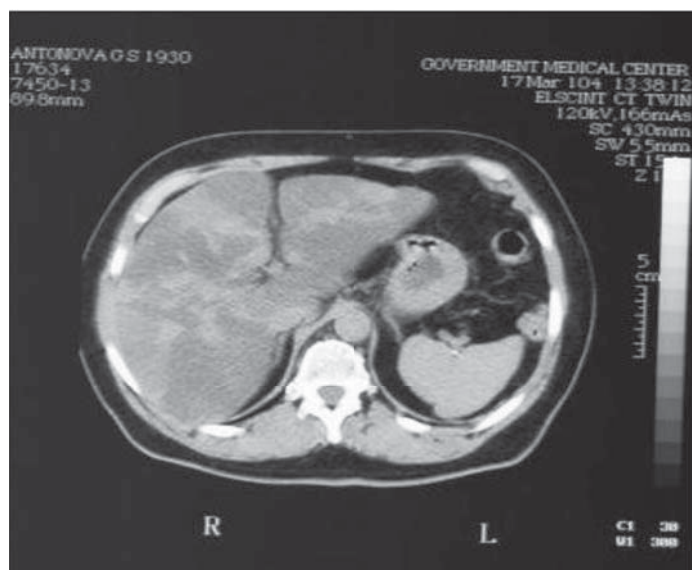


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография печени при стеатозе.

Исследование завершили все 48 пациентов, при контрольном визите на 28–33-й день физикальный осмотр не выявил значимых отклонений, как и клинический анализ крови и мочи. Соблюдение рациональной диеты привело к незначительной потере массы тела (на 1–2,5 кг) у 11 пациентов. Тест на цифровую последовательность свидетельствовал о некотором улучшении когнитивных функций ЦНС, а именно памяти и внимания.

Контрольное ультразвуковое исследование печени не выявило существенного улучшения эхографической картины. Достигнута положительная динамика биохимических показателей крови (см. табл. 2): зафиксировано статистически достоверное снижение средних уровней трансаминаз – АсАТ ($t=3,55$, $p<0,01$), АлАТ ($t=4,74$, $p<0,01$) и ГГТП ($t=5,60$, $p<0,01$). Нормализация показателей имела место у подавляющего большинства ($\chi^2=4,43$, $p<0,05$, d.f.=1) – у 39, или 81,3% больных. У оставшихся 9 (18,7%) отмечено снижение уровней, не достигшее, однако, референсных значений (в среднем на $28,2\pm 3,7\%$).

Переносимость препарата была хорошей, из нежелательных побочных эффектов отмечалась лишь тошнота у 3 больных, которая тем не менее не помешала им завершить курс лечения. Прием препарата никоим образом не сказался на течении сопутствующих заболеваний.

Таким образом, проведенное исследование доказало высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Гепта-Мерц, который редко дает побочные эффекты и с успехом может применяться для лечения НАСГ. Для лечения больных, страдающих НАЖБП, в частности НАСГ, эффективной является доза 9 г в сутки (по 1 пакетику гранул 3 раза) в течение 30 дней. В то же время представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований препарата Гепта-Мерц (с использованием плацебо, больших доз, большей продолжительности) для уточнения полученных результатов для больных, страдающих как НАЖБП (НАСГ), так и другими хроническими диффузными заболеваниями печени.

Литература

1. Надинская М.Ю. Гепта-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. М., 2008. 12 с.
2. Павлов Ч., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 1. – С. 90–94.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литера, 2003. – С. 418–422.
4. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Медицинский мир. 2001. – № 7–8. – 16.
5. Harrison S.F. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. 2009. – № 3. – С. 232–235.

Результаты популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России»

В.А. Жукова^{1,2}, С. А. Шальнова², В.А. Метельская²,
А.Д. Деев², М.Б. Худяков², А.Л. Александри², Ю.А. Баланова²,
А.В. Капустина², В.В. Константинов², С.К. Кукушкин², И.Н. Лельчук², Е.В. Платонова²

¹ ФГБУ «Поликлиника №3 УД Президента РФ,

² ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России,

Известно, что социально-экономический статус, оцененный как уровень образования, является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако механизм, способный объяснить наличие отрицательной связи между образовательным статусом и риском ССЗ, остается неясным. Цель настоящего исследования – оценить, имеется ли ассоциация между уровнем образования и воспалительным маркером высокого риска ССЗ (С-реактивным белком – СРБ), в том числе и при коррекции на некоторые традиционные факторы риска.

В одномоментном исследовании, которое является частью проспективного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia – SAHR), приняли участие 1851 человек, средний возраст которых составил $69,8 \pm 8$ лет. Уровень СРБ в образцах замороженной плазмы пациентов определяли методом ELISA. В качестве методов статистической обработки данных использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. В модели 1, стандартизованной на пол и возраст, высокий уровень СРБ значимо ассоциировался со средним уровнем образования ($p=0,003$) и ниже среднего ($p=0,0004$). В модели 2, стандартизованной на пол, возраст, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, курение и дислипидемию, оцененную с помощью индекса атерогенности, ассоциация со средним уровнем образования ($p=0,002$) и ниже среднего ($p=0,02$) оставалась статистически значимой.

Таким образом, уровень образования имеет отрицательную ассоциацию с воспалительным маркером высокого риска ССЗ (СРБ). Взаимосвязь СРБ и образовательного статуса сохраняется статистически значимой после коррекции на некоторые традиционные ФР.

Ключевые слова: стресс, старение, образовательный статус, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

It is known that a social-economic status, evaluated as education level, is a risk predictor for cardio-vascular diseases (CVD). However, up to now there is no understanding of a clear mechanism which could explain a negative ratio between education level and CVD risk. The purpose of the present study was to find out if there is any association between education level and inflammation marker (C-reactive protein-CRP) for high CVD risk bearing in mind some traditional risk factors.

1851 people (average age 69.8 ± 8) were selected for one-stage study which was a part of prospective population research "Stress, Aging and Health Study in Russia" (SAHR). C-reactive protein levels in samples of patients' frozen plasma were analyzed with ELISA test. Statistical data treatment was done with a multifactor logistic regression analysis. In Model 1, standardized by sex and age, high CRP levels were found to be significantly associated with medium education level ($p=0.003$) and under-medium education level ($p=0.0004$). In Model 2, standardized by sex, age, arterial hypertension, abdominal obesity, smoking and dislipidemia (described by the atherogenic index), association with medium education level ($p=0.002$) and under-medium education level ($p=0.02$) was also statistically significant.

Thus, education level has a negative association with inflammation marker (CRP) of high risk for CVD. Relations of CRP and education level remain statistically important even after correction for some traditional risk factors.

Key words: stress, aging, education status, risk for cardio-vascular diseases.

Известно, что социально-экономический статус, оцененный как уровень образования, является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако механизм, способный объяснить наличие отрицательной связи между образовательным статусом и риском ССЗ, остается неясным.

Цель настоящего исследования – оценить, имеется ли ассоциация между уровнем образования и воспалительным маркером высокого риска ССЗ (С-реактивным белком – СРБ).

В одномоментном исследовании, которое является частью проспективного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia – SAHR), приняли участие 1851 человек, средний возраст которых составил $69,8 \pm 8$ лет.

В проспективных наблюдательных исследованиях было неоднократно показано, что уровень образования

является предиктором развития ССЗ и смертности от них [1–3]. При этом биологические механизмы, способные объяснить отрицательную связь между образовательным статусом и риском ССЗ, остаются неясными. Считается, что в основе большинства ССЗ чаще всего лежит атеросклероз, который у лиц с низким социально-экономическим статусом протекает активнее.

Вместе с тем значительное число популяционных исследований продемонстрировали прогностическое значение СРБ в отношении развития атеросклероза, как наиболее изученного маркера субклинического воспаления, независимого от традиционных факторов риска (ФР) [4–10]. Однако применимость СРБ в клинической практике пока остается спорной [11]. В настоящее время имеются данные, указывающие на связь низкого образовательного статуса и повышенного уровня СРБ [12–15], в том числе после стандартизации по полу, возрасту и традиционным ФР [14–15].

По мнению ряда авторов, отрицательные ассоциации между повышенным уровнем СРБ и образовательным статусом не являются самостоятельными, а опосредованы через традиционные ФР, т.е. лица с низким уровнем образования чаще курят, чаще имеют избыточную массу тела, нарушения липидного обмена и повышенное артериальное давление [16].

В настоящей работе впервые в популяции пожилых москвичей 55 лет и старше показаны ассоциации между образовательным статусом и СРБ, в том числе при коррекции на некоторые традиционные ФР.

Материал и методы

В работе представлены результаты одномоментного исследования, которое является частью проспективного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia – SAHR [5]). Представительная выборка формировалась из числа лиц, обследованных в разные годы на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦПМ). В анализ включили 1851 человека с откликом 65%.

Всех обследованных опрашивали по стандартной анкете, включающей в том числе социально-демографические характеристики – пол, возраст, уровень образования. По уровню образования обследованных относили к одной из 3 групп (ниже среднего, среднее, выше среднего). Уровень СРБ в образцах замороженной плазмы пациентов определяли высокочувствительным иммуноферментным методом ELISA. Кровь пациенты сдавали однократно утром натощак. Согласно рекомендациям АНА, повышенным значением СРБ считали >3 мг/л [9]. За абдоминальное ожирение принимали окружность талии 84 см для женщин и 94 см для мужчин, согласно рекомендациям NCEP (АТР III). Артериальная гипертензия регистрировалась у обследованных с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или пациентов, принимавших антигипертензивные препараты. Курящими считали лиц, которые заявляли, что они выкуривают по крайней мере 1 сигарету в день. Критерием наличия дислипидемии был индекс атерогенности (ИА), который рассчитывали по формуле: (общий холестерин – холестерин липопротеидов высокой плотности) / холестерин липопротеидов высокой плотности. Согласно рекомендациям ВНОК, за повышенное значение принимали $ИА > 4$. Более подробный протокол исследования опубликован ранее [17].

При статистической обработке данных использовали систему статистического анализа и извлечения информации – SAS (версия 6.12) и статистический пакет SPSS. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t -критерий Стьюдента, F -критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), логистическая регрессия.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГУ ГНИЦПМ Минздравсоцразвития России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики обследованной выборки представлены в табл. 1. Популяция пожилых москвичей характеризуется высоким образовательным статусом. Больше половины мужчин и женщин имели высшее образование (52,7 и 56,2 %), треть – среднее образование (34,5 и 35,6%). Женщин с низким образованием было несколько меньше, чем мужчин (8,7 и 12,9%). Курящих в этой возрастной категории сравнительно немного – 16,2%. У трети пожилых москвичей (32,3%) имелся повышенный уровень СРБ (>3 мг/л). Среди обследованной выборки отмечалась достаточно высокая распространенность АГ – у 75% мужчин и у 72% женщин. К ожирению больше склонны женщины (57 против 54%). Нарушение липидного обмена ($ИА > 4$) отмечалось у 40% популяции, причем различий между полами не наблюдалось.

Таблица 1
Некоторые характеристики обследованной выборки

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Число включенных в анализ	887 (47,9)*	964 (52,1)	1851
Возрастная группа, годы:			
55-64	286 (32,2)	345 (35,8)	631 (34,1)
65-74	321 (36,2)	460 (47,7)	781 (42,2)
75+ и старше	280 (31,5)	159 (16,5)	439 (23,7)
Образование:			
ниже среднего	114 (12,9)	84 (8,7)	198 (10,7)
среднее	306 (34,5)	338 (35,1)	644 (34,8)
выше среднего	467 (52,6)	542 (56,2)	1009 (54,5)
Курение в настоящее время	219 (24,8)	82 (8,5)	301 (16,2)
Абдоминальное ожирение	510 (54,5)	530 (57,1)	978 (55,35)
Артериальная гипертензия	672 (75,0)	707 (72,3)	1301 (73,3)
ИА > 4	348 (39,3)	388 (40,3)	709 (39,9)
СРБ > 3 мг/л	273 (30,8)	305 (31,6)	578 (31,2)

* В скобках указана доля в %.

Распространенность высокого уровня СРБ (>3 мг/л) достоверно снижалась при увеличении образовательного статуса у мужчин ($p=0,001$) и женщин ($p=0,015$) (см. рисунок).

Кроме того, у пожилых москвичей снижение уровня образования ассоциировалось с более высокой распространенностью традиционных ФР (табл. 2). Среди лиц с низким образовательным статусом курящие и лица с нарушением липидного обмена выявлялись чаще, чем среди тех, кто закончил институт (71,1%, $p=0,02$ и 70,2%, $p=0,0009$ соответственно). Среди лиц со средним образованием частота курения на 50% выше, чем в референсной группе ($p=0,005$). Дислипидемии в этой группе выше всего на 20% ($p=0,04$).

Ассоциации образования с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением выражены незначительно.

В логистической регрессионной модели 1, в которой учитывались пол, возраст и образование, продемонстри-

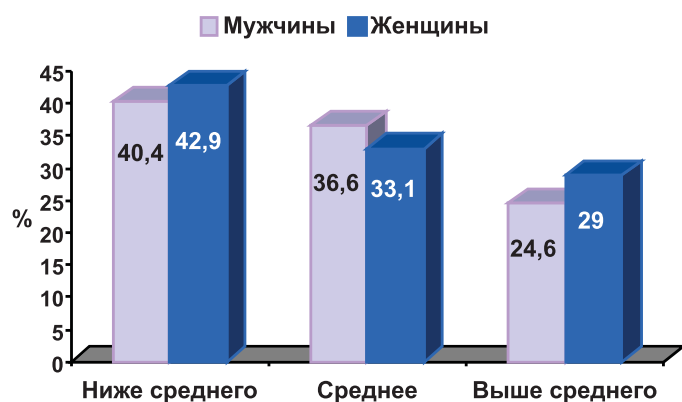


Рисунок. Распространенность высокого уровня СРБ (>3 мг/л) в зависимости от уровня образования.

В модели 2, в которую, кроме пола, возраста и образования, включались артериальная гипертензия, ожирение, курение и нарушение липидного обмена, отрицательные ассоциации между образованием и высоким СРБ уменьшались, однако статистическая значимость сохранялась — $p=0,002$ для образования ниже среднего и $p=0,02$ для среднего образования (табл. 3).

В литературе приводятся противоречивые данные о взаимосвязи между высоким уровнем СРБ и низким образованием. Так, в двух европейских исследованиях [12, 13] показана данная взаимосвязь, однако в них учитывались только пол и возраст. В обзоре литературы R. Dhigra и соавт. [18] показали отрицательные ассоциации между образованием и уровнем СРБ в 10 из 11 исследований, которые, однако, становились недостоверными после стандартизации на традиционные ФР.

Напротив, исследования ряда авторов проиллюстрировали сохранение ассоциаций высокого СРБ с уровнем образования в моделях, учитывающих не только пол и возраст, но и традиционные ФР [14, 15, 19]. В нашем исследовании также продемонстрирована отрицательная связь СРБ с низким образовательным статусом, которая сохранялась при добавлении в модель пола, возраста и основных ФР.

Основным механизмом, способным объяснить влияние низкого образования на возникновение субклинического воспаления, рассматривается поведенческий фактор. Показано, что у лиц с низким образовательным уровнем выше распространенность курения, злоупотребления алкоголем, ожирения, мало-подвижного образа жизни [1]. У пожилых москвичей низкий образовательный статус являлся прогностическим фактором для курения и дислипидемии.

Другим потенциальным механизмом, объясняющим негативную взаимосвязь уровня СРБ и образовательного статуса, может являться физиологический дистресс, который проявляется депрессией и повышенной тревожностью. Так, в метаанализе V. Lorant и соавт. [23] показано, что у лиц с низким социально-экономическим статусом вероятность иметь депрессию на 80 % выше. Подобная зависимость продемонстрирована между низким социально-экономическим статусом и тревогой [24]. С другой стороны, в литературе приводятся сведения о взаимосвязи депрессии и тревожности с повышенным уровнем СРБ [24, 25].

Таким образом, в популяции пожилых москвичей продемонстрированы отрицательные ассоциации между субклиническим воспалением и уровнем образования, которые сохранялись после стандартизации на пол, возраст, ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и курение.

Исследование выполнено по гранту Biodemography of Disease and Death in Moscow, grant # R01 AG026786, NIA, 2006/09-2011/08.

Литература

1. Kaplan G.A., Keil J.E. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993;88: 1973–98.

И др. авторы.

Таблица 2
Ассоциации стандартизованных по полу и возрасту факторов риска с образовательным статусом

Параметры	Образование*			
	ниже среднего		среднее	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Курение в настоящее время	1,711	1,103-2,654	1,516	1,137-2,022
Абдоминальное ожирение	1,273	0,928-1,746	1,211	0,987-1,486
Артериальная гипертензия	1,136	0,789-1,635	1,341	1,063-1,693
Индекс атерогенности >4	1,702	1,244-2,328	1,238	1,007-1,524

* Образование выше среднего — референсная группа.

рованы отрицательные ассоциации между образованием и высоким значением СРБ. У лиц с низким образовательным уровнем повышенный уровень СРБ выявлялся на 40% чаще, чем у тех, кто имел среднее образование ($p=0,003$), и на 80% чаще, чем у тех, кто закончил институт ($p=0,0004$).

Таблица 3
Регрессионный анализ ассоциаций повышенного уровня СРБ (>3мг/л) и уровня образования

	Модель 1*	Модель 2**
Пол	1,119 (0,912-1,373)	1,189 (0,957-1,477)
Возрастная группа, годы:		
65-74	0,917 (0,726-1,158)	0,998 (0,783-1,274)
75 и старше	1,239 (0,941-1,630)	1,349 (1,004-1,812)
Образование:		
ниже среднего	1,795 (1,296-2,486)	1,708 (1,221-2,391)
среднее	1,400 (1,124-1,744)	1,310 (1,045-1,642)
Курение в настоящее время		1,461 (1,134-1,882)
Абдоминальное ожирение		1,996 (1,601-2,489)
Артериальная гипертензия		1,351 (1,092-1,670)
ИА >4		1,426 (1,065-1,909)

* В модель 1 включены пол, возраст, образование.

** В модель 2 дополнительно включены курение, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, ИА.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Г. Шулешова, З.Н. Голикова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье приводятся предварительные данные о возможности профилактики кровотечений с помощью «Контролока» (ингибитор протонной помпы - группы пантопразолов) у больных с сердечно-сосудистой патологией, получавших антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию.

Под наблюдением находились 30 больных, у которых фиксировались эрозивно-язвенные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Осложнений в виде кровотечений не возникло, эрозивно-язвенные изменения подвергались за указанный срок заживлению. Осложнений, которые бы заставили отказаться или изменить характер лечения, в нашем исследовании не встретилось.

Ключевые слова: профилактика кровотечений, антикоагулянтная терапия.

The article presents preliminary findings on possibilities to prevent bleedings with "Konrolak" (proton pump inhibitor – pantoprazol group) in patients with cardio-vascular pathology who have antiaggregation and/or anticoagulation therapy.

30 patients with erosive-ulcerative changes in the upper parts of their gastro-intestinal tract (esophagus, stomach, duodenum) were under observation. They had no bleedings; erosive-ulcerative changes healed. There were no any complications which could make researchers cancel or change the prescribed treatment.

Key words: bleeding prophylactics, anticoagulation therapy.

Риск развития осложнений (кровотечений), связанный с применением комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов, хорошо известен, чаще кровотечения развиваются из поврежденных участков слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Комбинация препаратов, как правило, включает ацетилсалициловую кислоту (АСК) в сочетании с антикоагулянтами (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин). Эта комбинация используется либо при уже развившихся тромбозах сосудов, либо для профилактики тромбозов (у больных с «коронарной» болезнью, при расстройствах ритма сердца, у больных со стентированными коронарными сосудами либо после аортокоронарного шунтирования, при остром коронарном синдроме - ОКС) [1]. Метаанализ четырех рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность лечения ОКС комбинацией нефракционированного гепарина и АСК по сравнению с одним АСК выявил увеличение частоты кровотечений на 50% в группе комбинированной терапии [2, 3]. В связи с этим при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии необходимо контролировать как уровень международного нормализованного отношения МНО (он должен быть в рамках от 2 до 2,5), так и состояние верхних отделов ЖКТ и эти больные должны получать блокаторы желудочной секреции – ингибиторы протонной помпы (ИПП), выбор которых на сегодняшний день ограничен пантопразолами, так как другие ИПП блокируют действие антикоагулянтной-антиагрегантной терапии (в частности, клопидогрела), что приводит к увеличению риска неблагоприятных кардиальных исходов. Имеющиеся на этот счет рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американского колледжа гастроэнтерологов (2010) указывают на необходимость профилактического приема ИПП только у больных с множественными факторами риска кровотечения. К этим факторам были отнесены желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующее (к

приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, нестероидных противовоспалительных средств – НПВС (в том числе и аспирина), инфекция *Helicobacter pylori* (НР-инфекция).

Список факторов риска опирается на существующие контролируемые клинические исследования и, по-видимому, может быть расширен и уточнен. Наличие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ также может быть фактором риска кровотечений у таких пациентов.

Представленные данные дали основания к проведению настоящего исследования, целью которого явилась оценка эффективности, переносимости, безопасности препарата «Контролок» (пантопразол) в дозе 40 мг в сутки в течение 3 мес для профилактики кровотечений у больных с заболеваниями сердца и сосудов, получавших антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные средства и имевших эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и другие факторы риска развития кровотечений.

Задачами исследования были:

1. Определение частоты заживления эрозивно-язвенных повреждений через 1 и 3 мес перорального приема «Контролока» в суточной дозе 40 мг.
2. Изучение частоты возникновения:
 - кровотечения на фоне проводимого лечения препаратом «Контролок»;
 - неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт и др.) на фоне проводимого лечения препаратом «Контролок».
3. Изучение возможных нежелательных эффектов (клинических и лабораторных) за период лечения.

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
- сердечно-сосудистая патология с необходимостью длительного приема антитромбоцитарных и/или антикоагулянтных средств;

- наличие 2 и более факторов риска из следующих: ЖКК в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующее (к приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, НПВС (в том числе и аспирина), Н-инфекция, эрозивно-язвенное поражение всех отделов ЖКТ в острой фазе.

Критерии исключения:

- наличие выраженной недостаточности почек, печени;
- непереносимость пантопрозола;
- беременность или лактация.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 больных с моно- или сочетанным вариантом сердечной патологии: гипертоническая болезнь имела у 17, дислипидемия — у 9, нарушение ритма сердца — у 9, ишемическая болезнь сердца — у 12, атеросклероз аорты — у 14, постинфарктный кардиосклероз — у 3, острый инфаркт миокарда — у 1 больного.

Больные получали следующие антикоагулянты и/или антиагреганты: клопидогрел — 3, кардиомагнил — 16, варфарин — 3, гепарин — 1 больной, 6 пациентам проводили комбинированную терапию: клопидогрел + кардиомагнил; варфарин + кардиомагнил.

Среднее количество факторов риска развития кровотечения у исследуемых больных составило $3,1 \pm 0,6$. Это явилось основанием для назначения превентивной терапии «Контролоком». Перед назначением данной терапии проводили эндоскопическое исследование и отбирали больных с эрозивно-язвенными изменениями в пищеводе, желудке либо двенадцатиперстной кишке.

При отсутствии противопоказаний выполняли эзофагогастродуоденоскопию в динамике через 1 и 3 мес лечения. Для лечения выявленных изменений и профилактики возможных кровотечений больным назначали «Контролок» в суточной дозе 20 мг 2 раза перорально на период 3 мес. В период исследований не допускали прием других ИПП. До и после окончания лечения проводили изучение показателей общего и биохимического (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) анализа крови, коагулограммы.

Критерии оценки эффективности:

- 1) отличная эффективность: лечение «Контролоком» приводит к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 1 мес, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций;
- 2) хорошая эффективность: лечение приводит к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 3 мес, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций;
- 3) удовлетворительная эффективность: заживления эрозивно-язвенных повреждений через 3 мес не наблюдается, но кровотечение не развивается;
- 4) плохая эффективность: развитие кровотечения; наличие побочных эффектов, не позволяющих продолжать лечение «Контролоком»;

Переменными показателями эффективности терапии являются:

- 1) отсутствие кровотечений во время лечения;
- 2) частота заживления эрозивно-язвенных повреждений на фоне терапии «Контролоком» через 1 и 3 мес лечения.

Оценку безопасности проводили путем сбора сообщений о нежелательных явлениях и изменениях жизненно важных показателей (пульс и артериальное давление, частота дыхания, данные объективного обследования).

Результаты и обсуждение

К настоящему времени месячный курс лечения прошли 19 пациентов (10 мужчин, 9 женщин), отвечающих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Из них 6 больных полностью закончили 3-месячный курс терапии. Средний возраст составил $62,5 \pm 7,4$ года. Данные о проявлениях патологии сердечно-сосудистой системы у исследуемых больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Жалобы больных со стороны сердечно-сосудистой системы

Жалобы	Количество больных
Перебои в работе сердца	9
Боли за грудиной	10
Повышение АД	10
Одышка при физической нагрузке	8
Головные боли	4

Как видно из табл. 1, основными симптомами были боли за грудиной и перебои в работе сердца. Частота жалоб со стороны ЖКТ представлена в табл. 2.

Таблица 2

Жалобы больных со стороны желудочно-кишечного тракта

Жалобы	Количество больных
Боли в эпигастрии	3
Изжога	7
Тошнота	1
Дискомфорт в эпигастрии	6

Следует отметить, что интенсивность представленных жалоб была небольшой: боли и дискомфорт были слабыми, выраженная изжога наблюдалась только у 1 больного. Через 1 мес лечения все указанные жалобы были купированы.

Динамика показателей общего и биохимического анализов крови представлена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, анализируемые показатели после месячного курса терапии не менялись, за исключением АЛТ, которая достоверно увеличилась, не выходя при этом за пределы нормальных значений.

Динамика показателей коагулограммы представлена в табл. 4.

В ходе лечения «Контролоком» показатели коагулограммы не изменялись.

При исходном эндоскопическом исследовании эрозии в желудке наблюдали у 17 больных, язвы (пилориче-

Таблица 3

Динамика показателей общего и биохимического анализов крови

Показатель	До лечения	Через 1 мес лечения
Гемоглобин, г/л	145±1,7	145±1,1
Эритроциты, • 10 ⁹ /л	4,8±0,6	4,8±0,4
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	7,7±1,6	7,4±1,2
СОЭ, мм/ч	12,8±10,2	11,8±7,5
Билирубин, мкмоль/л	15,4±5,7	16,4±7,6
АЛТ, ЕД/л	22,6±9,4	27,2±11,5*
АСТ, ЕД/л	22,4±6,5	23,1±5,0
ЩФ, ЕД/л	154,5±34,1	155,0±33,3
ГГТ, ЕД/л	33,9±19,7	32,6±17,3

Таблица 4

Динамика показателей коагулограммы

Показатель	До лечения	Через 1 мес лечения
Протромбиновый индекс	94,1±11,9	94,5±11,9
Протромбиновое время	10,8±1,9	10,7±2,1
МНО	1,05±0,05	1,06±0,06

ского канала — 1 больной, дуоденальная — 1 больной) — у 2 пациентов, эрозивный эзофагит — у 4 больных.

При контрольном исследовании через 1 мес полное заживление всех эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ наблюдали у 18 (94,7%) пациентов. У 1 больного эрозии выходного отдела желудка зажили через 3 мес терапии.

Побочные эффекты (слабовыраженное головокружение с расстройством фокусирования зрения), возможно связанные с приемом «Контролока» (совпадение появления симптомов и начала приема препарата), отметили у 1 больной. Однако пациентка закончила полный курс лечения препаратом.

С учетом представленных выше критериев эффективности отличная эффективность отмечалась у 17 (89,5%) больных, хорошая — у 2 (10,5%).

Кровотечений, ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, лабораторных показателей во время лечения не отмечали.

У 6 пациентов, полностью закончивших 3-месячный курс лечения, отсутствовали эрозивно-язвенные повреждения верхних отделов ЖКТ через 3 мес терапии.

Приведенные предварительные данные по использованию «Контролока» для предупреждения осложнений, связанных с терапией антиагрегантами и/или антикоагулянтами, у больных с сердечно-сосудистой патологией и нуждающихся в подобной терапии вселяют надежду в возможность ее проведения у больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Следует отметить 2 важных аспекта использования «Контролока»:

1. «Контролок» не изменяет клиренс варфарина и не приводит к нежелательному повышению антикоагулянтного эффекта (т.е. эти препараты можно применять одновременно).

У больных, получавших клопидогрел, одновременный прием «Контролока» (из группы пантопразолов) не уменьшает (не снимает) его эффекты.

2. Введение «Контролока» в комплекс лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, получавших антиагреганты и/или антикоагулянты и имеющих эрозивно-язвенные изменения слизистой (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), приводит к их заживлению в течение 1-3 мес.

Наши результаты подтверждают данные литературы о возможности одновременного использования антикоагулянтов и/или антиагрегантов с ИПП, выбор которых на сегодняшний день ограничивается пантопразолом (мы использовали «Контролок»), при этом не подавляются эффекты основной терапии, не возникают осложнения — кровотечения и заживают эрозивно-язвенные повреждения слизистой.

Литература

1. Bhatt et al. «ACC F/ACG/AHA 2008 expert Consensus Document on Reducing the gastrointestinal Risks Antiplatelet Therapy and NSAYD USE» JACC. Vol.52, №18, 2008 Blatter al 1503, October 28, 2008: 1502-1517.
2. Lana S.A. et al. «Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non — aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs». Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003, 15, 173-178.
3. Taha A.S. et al. «Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and antithrombotic drugs a 6 year analysis and comparison with non steroidal anti-inflammatory drugs». Aliment. Pharmacol. Ther. 2005, 22, 285-289.
4. Blume H. et al Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug. Safety. 2006, 29 (9), 769-784.

Диагностика туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями

А.С. Суюндукова², С.С. Еремина¹, Б.М. Блохин¹, В.В. Полунина¹, К.Г. Каграманова², О.К. Киселевич²

¹ФГБУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» УД Президента РФ,

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития

В настоящее время в условиях полисенситизации детского населения возникают проблемы с интерпретацией результатов плановой туберкулинодиагностики. Цель исследования – возможное внедрение новых методов диагностики туберкулезной инфекции среди детей, страдающих аллергическими заболеваниями. В статье проведен анализ различных методов диагностики, изложены особенности проведения внутрикожных проб. Отмечена высокая информативность, чувствительность и специфичность методов, основанных на индукции гамма-интерферона, для диагностики туберкулезной инфекции, уделено внимание простоте проведения исследования.

Ключевые слова: туберкулинодиагностика, аллергические заболевания.

Currently, there is an evident polysensitizing of children population which cause problems with interpretation of results obtained during tuberculosis screening. The aim of the present study was to find out new possible techniques for detection of tuberculosis infection in children suffering of allergic diseases. The authors have analyzed various diagnostic techniques, peculiarities of intradermal tests. Specific techniques based on gamma-interferon are stressed as highly informative, sensitive and easy to handle for diagnostics of tuberculosis infection.

Key words: tuberculinodiagnostics, allergic diseases.

Аллергические заболевания вследствие высокой распространенности, характера течения и влияния на качество жизни пациента становятся одной из ведущих проблем современности [13]. Особенно тревожным является значительный рост аллергических болезней у детей, что в условиях растущей полисенситизации детского населения приводит к проблемам с интерпретацией результатов плановой туберкулинодиагностики [15].

Целью данного исследования являлась оценка возможности внедрения новых методов диагностики туберкулезной инфекции у детей, страдающих atopическими заболеваниями.

В процессе исследования проводилось изучение частоты возникновения туберкулиноположительных результатов у детей с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. Проводилось комплексное обследование детей с положительной реакцией Манту (папула более 8 мм) с использованием препарата для внутрикожного введения. Изучалась частота возникновения ложноположительных реакций Манту у детей с atopическими заболеваниями и выявляли группы детей с аллергической реакцией на компоненты раствора туберкулина.

Методика исследования

В Российской Федерации в качестве ежегодного скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков используется внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Реагентом туберкулинового теста является туберкулин – белковый экстракт, полученный в результате очистки инактивированной культуры *Mycobacteria tuberculosis* [14]. Кожная туберкулиновая проба (реакция Манту) является единственным подтверждением первично обнаруженной инфекции, однако она не является абсолютно специфичной. Согласно данным литературы, частота ложноположительных реакций составляет от 10 до 40%, ложноотрицательных – 10-30% [8]. Ошибочные данные при интерпретации пробы Манту приводят к необоснованному назначению хи-

миопротифакии одним детям и позднему выявлению заболевания у других.

Разработанные и изученные в странах Европы и США тест-системы основаны на определении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами при их контакте со специфическими антигенами *Mycobacterium tuberculosis* [19–21]. В качестве специфического индуктора гамма-интерферона используются тест-системы, содержащие стандартный туберкулин ППД-Л и неспецифический стимулятор фитогемагглютинин. Антигены, используемые в тест-системах в качестве специфических индукторов для диагностики туберкулезной инфекции, – ESAT-6 (ранний секретируемый антиген) и CFP-10 (белок культурального фильтрата) – отсутствуют не только у микобактерий вакцинного штамма, но и у большинства нетуберкулезных микобактерий окружающей среды. Их применение повышает специфичность получаемых результатов, позволяя выявить активный туберкулезный процесс гораздо быстрее, чем кожные туберкулиновые пробы, и отличается высокой специфичностью [17].

На основании полученных результатов разработаны диагностические тесты QuantiferonTB Gold (QFT-IT) и T-Spot.TB, проведено 19 исследований теста Quantiferon-TB Gold (QFT-IT) и 17 исследований T-Spot.TB [17]. Данные методики нашли широкое применение во многих странах мира. К сожалению, их широкое использование сдерживает большая трудоемкость и высокая себестоимость; необходимость забора крови из вены у ребенка также является препятствием для повсеместного внедрения.

В настоящее время в России разработан Диаскинтест-аллерген туберкулезный рекомбинантный. Препарат представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)\pCFP-ESAT, содержащий два антигена CFP-10 и ESAT-6, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерии туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ, что делает данный препарат высокоспецифичным для туберкулезной инфекции [2]. Согласно последним данным, представлен-

ным в методической литературе [1, 4, 7, 9, 16, 18], внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест превосходит пробу Манту с 2 ТЕ по чувствительности на 13-15%, а по специфичности на 30-40%. Диаскинтест вводится внутрикожно и вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и не инфицированных МБТ, реакция на препарат Диаскинтест отсутствует [5]. В результате доклинических исследований установлено, что препарат Диаскинтест не токсичен, не обладает сенсibilизирующими свойствами, безопасен [6].

В литературе описан опыт применения туберкулинодиагностики с использованием Диаскинтеста в рамках туберкулезных диспансеров и туберкулезных больниц у детей, находящихся на диспансерном учете в указанных учреждениях, с диагностированной туберкулезной инфекцией. Для массовой туберкулинодиагностики в настоящее время применяется проба Манту, интерпретация которой у лиц с аллергопатологией затруднена.

Учитывая актуальность проблемы диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза детей с atopическими заболеваниями, мы провели обследование детей с положительной реакцией Манту (папула более 8 мм) с использованием препарата для внутрикожного введения Диаскинтест.

Материалы и методы

Было обследовано 144 ребенка с atopическими заболеваниями в возрасте от 7 до 12 лет, наблюдающихся у педиатра. Средний возраст детей составил 10,4 года. Клиническое обследование данной группы детей включало физикальное и лабораторно-инструментальное обследование.

Среди обследованных детей atopический дерматит отмечался у 48 (33%) детей, бронхиальная астма — у 48 (33%), аллергический ринит — у 27 (19%), сочетание аллергического ринита с бронхиальной астмой — у 21 (15%) ребенка.

В исследовании участвовали дети со среднетяжелым течением atopического дерматита (степень тяжести оценивалась по шкале SCORAD, составляла $32,6 \pm 1,2$ балла), дети с легким и среднетяжелым течением персистирующей atopической бронхиальной астмы (согласно критериям тяжести GINA2010) и среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом (согласно ARIA). У 21 (15%) ребенка отмечалось сочетание аллергического ринита с atopической бронхиальной астмой легкого течения. У всех участвовавших в обследовании детей реакция Манту была положительной (папула более 8 мм).

При проведении скарификационных проб спектр сенсibilизации к аллергенам распределился следующим образом: повышенная чувствительность к пыльцевым аллергенам была отмечена у 19% детей, к бытовым аллергенам у 23%, в 58% случаев выявлена поливалентная сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. У детей с сочетанием аллергического ринита и бронхиальной астмы преобладала круглогодичная сенсibilизация к бытовым аллергенам (клещам домашней пыли и эпидермальным аллергенам), а в период цветения отмечались обострения заболеваний.

Учитывая существующую концепцию «atопической болезни» («one way, one disease») — возможность транс-

формации более легких форм atopических заболеваний в тяжелые, всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводилась оценка функции внешнего дыхания. При спирометрии у пациентов с контролируемой бронхиальной астмой объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) составил $>85\%$ (85-105%). Пациентам с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом для исключения скрытого бронхоспазма также проводилась оценка функции внешнего дыхания. ОФВ1 у детей этой группы находился в пределах 92-110%.

Диаскинтест проводили пациентам в стадии ремиссии основного заболевания и при отсутствии острых респираторных заболеваний. Результаты пробы оценивали через 72 ч от момента ее проведения путем измерения поперечного размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. При этом гиперемию учитывали только в случае отсутствия инфильтрата.

Интерпретация результатов внутрикожных проб проводилась согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и приложению №2 к приказу Минздравсоцразвития №855 от 29.10.2009 г., приложению к приказу Минздравсоцразвития России к инструкции по применению туберкулиновых проб [11, 12].

Для правильной интерпретации результатов Диаскинтеста необходимо иметь в виду, что ответная реакция на пробу считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительной — при наличии гиперемии без инфильтрата; положительной — при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Условно различают следующие ответные кожные реакции на препарат: слабовыраженная — при наличии инфильтрата размером до 5 мм, умеренно выраженная — при размере инфильтрата 5-9 мм, выраженная — при размере инфильтрата 10 мм и более, гиперергическая — при размере инфильтрата 15 мм и более при везикуло-некротических изменениях и/(или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

Результаты и обсуждение

В процессе обследования проводилась сравнительная характеристика двух методов диагностики: на левой руке пациента была проведена проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, на правой руке — Диаскинтест.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной у всех 144 пациентов. Результаты Диаскинтеста распределились следующим образом: у 91,6% (132 детей) отмечалась отрицательная реакция, у 4,2 % (6 детей) ответ на пробу оказался слабовыраженным (сомнительным) и составил 2 мм, у 4,2% детей отмечалась выраженная реакция (папула 15 и 20 мм). Детям со слабовыраженной реакцией было назначено полное обследование и наблюдение в диспансерной группе. У 2 детей по результатам Диаскинтеста и проведенного впоследствии комплексного обследования был выявлен туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

Заключение

Результаты исследования подтверждают, что Диаскинтест оказался более информативным, точным и высокочувствительным методом в диагностике туберкулез-

ной инфекции у детей с аллергопатологией, чем проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так как специфичность в данном случае составила 100%.

Проведенное исследование указывает на перспективность внедрения Диаскинтеста для идентификации туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями, так как у данной группы пациентов чаще отмечается аллергическая реакция на компоненты раствора туберкулина. Несмотря на появление нового специфического теста, диагноз туберкулезной инфекции должен ставиться по совокупности всех имеющихся данных, включая эпидемиологический анамнез, иммунологические и аллергологические особенности ребенка, влияние сопутствующей патологии. Представленные методы диагностики являются чувствительными, специфичными, малотравматичными и простыми в применении, что позволяет использовать их в качестве объективного скринингового метода диагностики.

Туберкулинодиагностика препаратом Диаскинтест отличается простотой проведения, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, требует минимального лабораторного обеспечения и обучения персонала, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в лечебной сети.

Литература

1. Аксенова В.А. //Туберкулез у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — С. 272.
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — №10. — С.13-16.
3. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. Методические рекомендации: «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена — Диаскинтест. — М. — 2011. — С. 19.
4. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е.// Педиатрия. — 2006. — №2. — С. 36-40.
5. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт. — 1998. — С. 252.
6. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. — Тверь: «Триада». — 2003. — С. 238.
7. Инструкция по применению Диаскинтест. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, рас-

твор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008 г., № 01-11/99-08;

8. Клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом / под ред. Кубановой А.А. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — С. 40.

9. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. // Пробл. туб. — 2007. — №1. — С. 5-9.

10. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.А., Сельцовский П.П. и др. // Российский медицинский журнал. — 2009. — №1. — С. 52-56.

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003.

12. Приложение №2 к приказу Минздравсоцразвития от 29.10.2009 г. №855, Приложение к приказу Минздравсоцразвития России к инструкции по применению туберкулиновых проб. Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения). Ревякина В.А.//Педиатрия. — 2003. — №4. — С.47-52.

13. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика туберкулеза СП-3-1-1295-03», 2003.

14. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург. — 1993. — 477с.

15. Arend S.M., Ottenhoff T.H. et al. // Int.J.Tubercl.Lung Dis. — 2001. — Vol. 5, № 7 — P.680-686.

16. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis — a meta-analysis // Chest — 2009.

17. Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. et al. // Infect. and Immun. — 1996. — Vol. 64 — 16-22 p.

18. Mazurek G.H., LoBue P.A., Daley C.L. et al. // Clin. Infect.Dis. — 2003. — Vol. 36(9). — 1207-1208 p.

19. Guidelines for Using the QuantiFERONTB Test for Diagnosing Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep. — 2005. — 54. 49-55p.

20. Mori T., Sakatani, M., Yamagishi F. et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2004. — Vol. 170(1). — 59-64p.

Компьютерная периметрия в терапевтической практике

Е.П. Виноградова, Т.В. Архипова
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Описаны характерные изменения периферического поля зрения при многих системных заболеваниях. Использование результатов периметрии в терапевтической практике помогает осуществлять своевременную диагностику и качественное динамическое наблюдение широкой группы пациентов.

Ключевые слова: периметрия, диагностика.

In the article one can find a description of typical changes in the peripheral vision field in many systemic diseases. Perimetric results used in therapeutic practice help to have timely diagnostics and qualitative follow-up in a wide group of patients.

Key words: perimetry, diagnostics.

Поле зрения — одна из важнейших характеристик состояния зрительного анализатора, центральные отделы которого страдают при многих системных заболеваниях: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, болезнях крови, сахарном диабете и т.д. Поэтому исследование поля зрения представляет интерес не только для офтальмологов, но и для врачей многих других специальностей: терапевтов, кардиологов, неврологов и нейрохирургов, эндокринологов, ЛОР-врачей [2].

Изменения поля зрения могут быть монокулярными, т.е. определяться только в одном глазу, или бинокулярными — возникать в обоих глазах одновременно или с разрывом во времени. Также различают сужение периферических границ поля зрения и скотомы — дефекты поля зрения, не контактирующие с его границами [1, 3, 4].

Периметрия известна еще со времен Гиппократ (IV век до н. э.). Основателем клинической периметрии считают Я. Пуркинью (1825). Х. Ауберт и Р. Форстер (1857) усовершенствовали методику Пуркинью и разработали основные принципы кинетической периметрии, т.е. исследования поля зрения движущимся объектом. Долгое время этот метод был повсеместно единственным. Информативность кинетической периметрии ограничена — с ее помощью можно определять только изменение границ периферического поля зрения и грубые абсолютные скотомы.

Настоящий прорыв произошел в методике периметрии в 1939 г., когда Л. Слоан предложила использовать неподвижные стимулы, меняющиеся по величине и яркости, для исследования поля зрения. Этот метод получил название статической периметрии. С его помощью стало возможным определять небольшие относительные скотомы в поле зрения, следить за динамикой изменений, использование компьютера и печатающего устройства позволило распечатывать информацию в виде стандартных изображений, производить математическую обработку данных, сохранять их на жестких дисках и других носителях информации. Фактически метод периметрии из ориентировочного стал доказательным.

Однако у статической периметрии есть ряд существенных недостатков:

- высокая стоимость оборудования;

- это стационарная установка больших размеров, требующая отдельного специально оборудованного помещения, хорошо обученного персонала;
- исследование выполняется только в положении пациента сидя, с жестко фиксированной головой, что исключает использование его у лежачих или сильно ослабленных больных;
- невозможно проведение исследования в условиях неспециализированных кабинетов и на дому.

В настоящее время на кафедре офтальмологии ГОУ ВПО ОГМУ Росздрава ведется работа по созданию и клинической апробации портативного периметра, применение которого повысило бы доступность диагностики и качественного динамического наблюдения у большой группы пациентов.

Рассмотрим изменения полей зрения при заболеваниях, часто встречающихся в терапевтической практике. Атеросклероз сосудов головного мозга — заболевание, поражающее подавляющее большинство населения старшей возрастной группы. Глазные проявления, помимо характерных изменений на глазном дне (симптомы «серебряной» и «медной проволоки»), могут быть представлены:

- выпадением гомонимно правых или гомонимно левых половин поля зрения с четкой границей по вертикальному меридиану, которые пациент пытается компенсировать поворотом головы в сторону нарушения поля зрения. Это характерно для поражения зрительной коры одного из полушарий или зрительного тракта, противоположного гемипаретическому дефекту. Встречается при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) или его последствиях;
- выпадением на обоих глазах и правых, и левых половин поля зрения с сохранением островка в центре поля зрения размером 8 — 100 — встречается в преклонном возрасте как результат обширной ишемии обеих половин затылочной коры атеросклеротического генеза. Островок зрения в центре сохраняется из-за двойного кровоснабжения проекции макулярной зоны ветвями внутренней сонной и позвоночной артерии;

- парацентрными бинокулярными скотомами в боковых зонах (гомонимно право- или левосторонними). При высокой конгруэнтности (сходности на обоих глазах) эти изменения характерны для корковой патологии, при невысокой — для поражения зрительного тракта, в том числе ишемического генеза;
- парацентральной монокулярной горизонтальной скотомой, часто сопровождающейся чувством «срезания» верхней или нижней части рассматриваемого объекта или выпадением на одном глазу всей верхней или нижней половины поля зрения — признак ишемической оптиконеуропатии, часто возникающей в результате атеросклероза, тромбоза или спазма сосудов, питающих зрительный нерв. Также может возникать центральная отрицательная скотома, моно- или бинокулярная. В более легких случаях возможно секторальное выпадение поля зрения.

При артериальной гипертензии также описаны характерные изменения на глазном дне (симптомы Салюса, Гвиста). Изменения поля зрения при этом состоянии могут быть в виде:

- гемианопсии, характерной для ОНМК, описанной выше;
- островковых скотом в различных участках периферии поля зрения, которые часто остаются незамеченными из-за бинокулярного перекрытия значительной части поля зрения (по горизонтали до 1200), встречающихся при кровоизлияниях в сетчатку, сопоставимых по размеру с диском зрительного нерва;
- при развитии картины застойного диска зрительного нерва — расширение физиологической скотомы в области слепого пятна более 50 в поперечнике;
- во время гипертонического криза возможно концентрическое сужение полей зрения.

Изменения поля зрения при мерцательной аритмии чаще обусловлены тромбоэмболическими осложнениями: возможны окклюзия сосудов, питающих зрительный нерв, и развитие ишемической оптиконеуропатии, ОНМК, окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС), часто приводящая к слепоте или такому резкому снижению остроты зрения, при котором определение границ поля зрения невозможно. При поражении ветвей ЦАС возникает секторальное выпадение полей зрения.

Сахарный диабет — тяжелое заболевание, при котором глаз является одним из «органов — мишеней». Диабетическая ретинопатия может проявляться следующими изменениями полей зрения:

- центральная положительная монокулярная скотома при макулярном отеке, наличие геморрагии или экссудата как осложнение лазерной коагуляции сетчатки;
- островковые скотомы в различных участках периферического поля зрения;

- сужение части нижнего поля зрения, сопровождающееся ощущением снизу и медиально, ослабевающим после постельного режима, или;
- сужение части верхнего поля зрения с ощущением нависающей пелены, усиливающимся при физической активности, характерно для свежей отслойки сетчатки (развивается часто при пролиферативной диабетической ретинопатии).

Оптохиазмальный арахноидит — заболевание, лечением которого занимаются офтальмологи и неврологи, однако эта патология часто является результатом перенесенной инфекции, например, тяжело протекавшего гриппа или некоторой ЛОР-патологии. Изменения полей зрения чаще представлены биназальной гемианопсией, часто сочетающейся с концентрическим сужением полей зрения и центральными отрицательными скотомами. Для изменения полей зрения при оптохиазмальном арахноидите характерна выраженная флюктуация, что позволяет следить за динамикой процесса.

Исследование полей зрения может быть информативным при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе при церебральном атеросклерозе, артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, а также при многих заболеваниях центральной нервной, эндокринной систем и ЛОР-органов. При этом оно легко выполнимо в амбулаторных условиях, не инвазивно, не требует много времени и значительных усилий от пациентов.

Знание особенностей изменения полей зрения и совместная работа с офтальмологом позволят обеспечить более качественное динамическое наблюдение таких пациентов, принять своевременные меры для предупреждения прогрессирования заболевания и развития осложнений. А значит, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов и сократить финансовые затраты на их медицинское обслуживание, что, несомненно, важно в условиях ограниченного финансирования здравоохранения.

Литература

1. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. чл.-кор РАО С.Э. Аветисова, проф. Е.А. Егорова, акад. РАМН Л.К. Мошетовой.
2. А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. //Нейроофтальмология. М: «ГЭОТАР-медиа», 2008.
3. А.М. Шашинова, В.В. Волков. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М: «Медицина», 2004.
4. Chauhan B, McCormick T. Optic Disc and Visual Changes in a Prospective Longitudinal Study of patients with Glaucoma: Comparison of Scanning Laser Tomography with Conventional Perimetry and Optic Disc Photography // Arch Ophthalmol. -2001 Vol. 119 P1492-1499.

Диагностика раннего рака желудка в поликлинической практике

С.В. Кашин², И.О. Иваников¹, Е.Г. Бурдина³

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²Ярославская государственная медицинская академия,

³ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

Рак желудка является одной из самых важных социально-экономических проблем мирового и отечественного здравоохранения. Это наиболее агрессивная по течению и прогнозу злокачественная эпителиальная опухоль человека. Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка – гастроскопия – является наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии и рака на ранних стадиях развития опухолевого процесса. Эффективная эндоскопическая диагностика базируется на тщательной визуальной оценке минимальных очаговых изменений слизистой оболочки, обнаруживаемых при эндоскопическом обследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с их обязательной биопсией. Базовой методикой диагностики раннего рака желудка служит хромокопия – окраска слизистой оболочки желудка в процессе обследования.

Современная гастроскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех новых технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: узкоспектральной эндоскопии и аутофлуоресцентной эндоскопии, а также выполнять стадирование опухолевого процесса с помощью эндоскопического ультразвукового исследования.

Ключевые слова: рак желудка, хромокопия, узкоспектральная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия, увеличительная эндоскопия, эндосканография.

Stomach cancer is one of the most important socio-economic problems in national and world healthcare sector. This epithelial tumour in man has the most aggressive course and prognosis. Out of all diagnostic techniques endoscopic stomach examination-gastroscopy- is the most effective one for revealing precancerous pathology and early cancer stages. An effective endoscopic diagnostics is based on thorough visual assessment of minimal focal changes on the mucous of upper gastro-intestinal parts with their compulsory biopsy. An important diagnostic technique in such cases is chromoscopy- staining of stomach mucous during examination. Modern gastroscopy for revealing precancerous changes and early cancer foci involve all new techniques which help to reveal even very small pathological changes: narrow-spectral and autofluorescent endoscopy, staging of tumour process with endoscopic ultrasound examination.

Key words: stomach cancer, chromoscopy, narrow-spectral endoscopy, autofluorescent endoscopy, magnifying endoscopy, endoscanography.

Несмотря на стабильное снижение заболеваемости и летальности, рак желудка по-прежнему остается крайне актуальной проблемой человечества и занимает 4-е место в мире в структуре заболеваемости и 2-е место по смертности от онкологических заболеваний. Длительное время это заболевание оставалось ведущей причиной смертности от онкологической патологии во всем мире. В последнее время благодаря изменениям пищевого рациона, методик приготовления и хранения пищи частота этого заболевания в экономически развитых странах постепенно снижается [3, 10].

Ежегодно регистрируется 988 тыс. новых случаев и 736 тыс. смертей. По данным Международного агентства исследований рака, самая высокая заболеваемость и смертность по-прежнему регистрируется в странах Восточной Азии, высока заболеваемость в Китае, Японии и Корее, Восточной Европе и тропической части Южной Африки. В США и Западной Европе эти показатели заметно ниже (см. таблицу) [3].

Около 1 млн новых случаев рака желудка зарегистрировано в 2008 г. (988 тыс. случаев – 7,8% от общего числа злокаче-

Показатели заболеваемости раком желудка и смертности в различных странах

Регионы, страны	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	заболеваний	смертей	заболеваний	смертей	заболеваний	смертей
Число случаев, тыс.						
Всего в мире	640	463	348	273	988	736
Развитые страны и регионы	173	110	101	70	274	180
Развивающиеся страны и регионы	467	353	246	202	713	555
Африка	10	9	8	8	18	17
Америка	54	40	35	27	89	67
Европа	99	79	66	54	165	133
Юго-Восточная Азия	39	37	28	25	67	62
Западно-Тихоокеанский регион	420	282	201	150	621	432
США	13	6	8	4	21	10
Китай	315	231	148	121	463	352
Индия	21	20	13	12	34	32

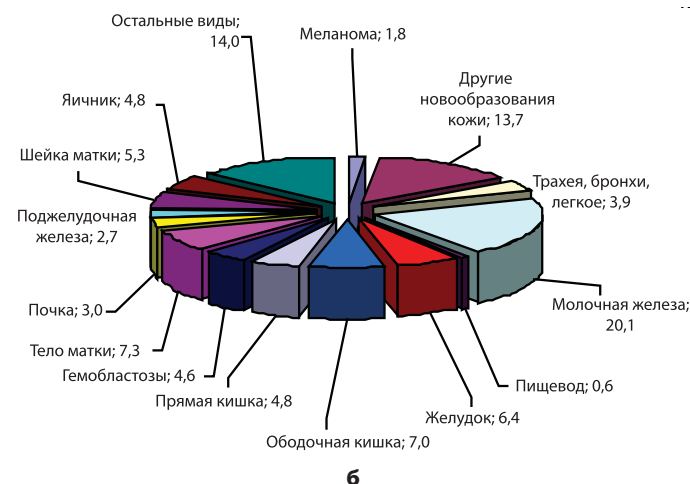
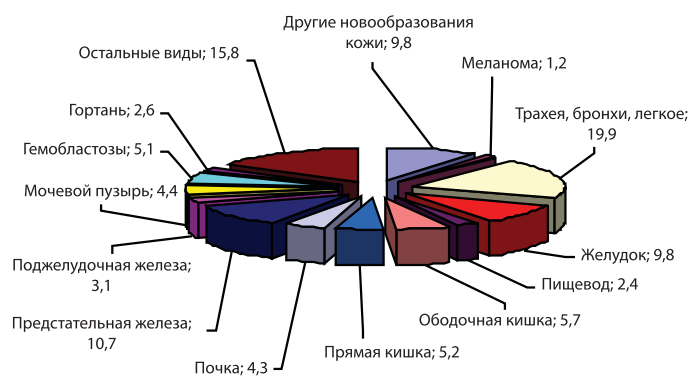


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского (а) и женского (б) населения России в 2009 г. (в %).

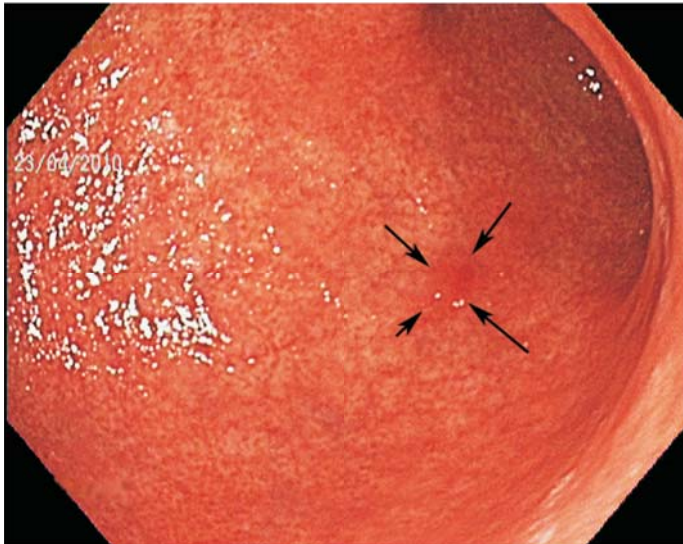
ственных новообразований) — 4-е место в мире по этому показателю после рака легкого, молочной железы и колоректального рака. Более 70% случаев (713 тыс.) установлено в развивающихся странах (467 тыс. у мужчин, 246 тыс. у женщин), почти половина всех случаев зарегистрирована в Восточной Азии, преимущественно в Китае. Показатели заболеваемости в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Рак желудка занимает 2-е место по показателям смертности у обоих полов (736 тыс. смертей, 9,7% от общего числа). Наиболее высокие показатели смертности у обоих полов в Восточной Азии (28,1 на 100 тыс. у мужчин, 13,0 на 100 тыс. у женщин, в Центральной и Восточной Европе, наиболее низкие — в Северной Америке.

В России по показателям заболеваемости (оба пола) рак желудка устойчиво занимает 3-е ранговое место (8%) после рака кожи (11,9%, с меланомой — 13,5%), трахеи, бронхов и легкого (11,3%) и молочной железы (10,8%), а по показателям смертности — 2-е (12,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого (17,7%). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак желудка занимает 2-е место (9,8%) после опухолей трахеи, бронхов и легкого (19,9%), а среди женского населения — 4-е место (6,4%) после новообразований молочной железы (20,1%), кожи (13,7%, с меланомой — 15,6%) и тела матки (7,3%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рака желудка в 2009 г. составило 22 936 у мужчин и 17 387 у женщин (рис. 1) [8].

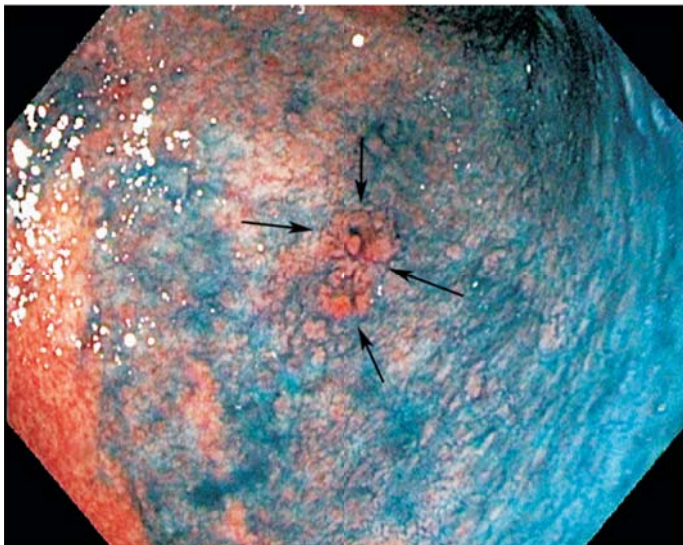
Выявление ранних форм рака в России остается одной из наиболее важных задач в онкологии. В России рак желудка почти в 70% случаев выявляется в III — IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз, и лишь около 5–10 % случаев рака желудка диагностируется врачами-эндоскопистами на ранней стадии, несмотря на современные возможности эндоскопии [7]. Термин «ранний рак желудка», предложенный японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (1962) и принятый японской ассоциацией по изучению рака желудка (JGCA) (1963), означает опухоль, распространенную в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя независимо от метастазов в регионарных лимфоузлах [4, 18]. Частота раннего рака достигает более 50% в Японии (благодаря скрининговым программам), соответствует 10–33% в Северной Америке и Западной Европе, 10–20% — в России. Частота лимфогенного метастазирования раннего рака желудка составляет от 3 до 20%. Согласно классификации JGCA (1998), лимфатические коллекторы желудка разделены на три этапа метастазирования (N_1 , N_2 , N_3) в зависимости от локализации первичной опухоли. Особенностью раннего рака желудка является редкость поражения лимфоузлов второго этапа метастазирования (N_2). Метастазы в 85–90% случаев выявляются в лимфоузлах первого этапа (N_1) и только в 10–15% — в лимфоузлах второго этапа (N_2). Метастазирование в лимфоузлы третьего этапа (N_3) наблюдается в 0,1–3,3% случаев. По мнению М.И. Давыдова, при опухолях данной распространенности хирургическое лечение наиболее эффективно: частота рецидивов составляет 1–14%, 5-летняя выживаемость — порядка 90%. Современные концепции предусматривают переход от традиционных операций к органосохранным вмешательствам, обеспечивающим высокое качество жизни. В этой связи эндоскопические резекции слизистой оболочки, в том числе с диссекцией подслизистого слоя, также имеют свои обоснования и достоинства [4]. Успехи в лечении позволяют говорить о высокой актуальности диагностики раннего рака желудка. В связи с этим основным механизмом диагностики таких патологических процессов является своевременное проведение квалифицированного эндоскопического исследования, позволяющего обнаружить опухоль на ранней стадии у лиц без специфических симптомов онкологического заболевания. В основе современной эндоскопической диагностики предопухолевых процессов и ранних форм рака желудка лежит хромогастроскопия — методика окраски слизистой оболочки желудка во время эндоскопического исследования, которая может иметь решающее значение в постановке правильного диагноза и определении дальнейшей тактики лечения и наблюдения больного [1]. Очень незначительное количество врачей-эндоскопистов в нашей стране и в западных странах используют методики окраски для диагностики предопухолевых изменений и ранних форм рака желудка в своей практике, что является одной из причин неэффективной и несвоевременной диагностики предраковых изменений, отсутствия динамического наблюдения за этими пациентами, а также рака желудка на ранних стадиях.

Хромокопия

В последнее десятилетие использование витальных красителей в диагностике ранних форм рака пищеварительной системы становится все более популярным



а



б

Рис. 2. Хромоскопия 0,2% раствором красителя индиго карминового повышает визуальный контраст в зоне границ раннего рака антрального отдела желудка и окружающей слизистой оболочки, позволяет детально изучить структуру поверхности образования и определить его размеры: а – стандартный осмотр в белом свете – определяется патологический участок антрального отдела в виде очага гиперемии; б – после окраски размеры патологического участка значительно больше определяемых при обычном осмотре (границы опухоли отмечены стрелками), структура поверхности патологического участка характерна для раннего рака тип IIa + IIc (плоский тип раннего рака, приподнятый над поверхностью окружающей слизистой оболочки и имеющий углубления).

среди российских и европейских специалистов [11,20]. Методика окраски индигокармином является базовой методикой диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка и наиболее часто используется в клинической практике эндоскопистов в Японии [19, 21]. Она основана на усилении рельефа слизистой оболочки при нанесении на нее красителя. Визуальный контраст синего красителя, наносимого на углубленные и приподнятые участки слизистой оболочки желудка, подчеркивает как ее структуру, так и мельчайшие патологические изменения, которые могут и не определяться при обычном осмотре. Часто при использовании только этой

методики можно провести дифференциальную диагностику изменений при хроническом гастрите от опухолевого поражения желудка. Методика особенно важна для диагностики ранних форм рака желудка, оценки распространенности опухолевого процесса и типа раннего рака, что может играть существенную роль при определении тактики дальнейшего лечения пациента (рис. 2).

Окраска 0,5% раствором красителя метиленового синего основана на абсорбции красителя в измененных участках эпителия желудка, в первую очередь в очагах кишечной метаплазии, а также в зонах с эрозиями и язвенными поражениями (в том числе и в очагах дисплазии эпителия и рака желудка) [2]. Подобный принцип окраски используется у пациентов с пищеводом Барретта для диагностики очагов кишечного эпителия в сегменте цилиндрической метаплазии дистального отдела пищевода [2].

За последнее десятилетие в нашей стране появилась новая эндоскопическая техника, позволяющая как повысить диагностические возможности первичного поиска предраковой патологии и раннего рака желудка, так и проводить уточняющие исследования этих патологических состояний, их дифференциальную диагностику. Инновационные методики диагностики, такие как узкоспектральная, увеличительная и аутофлуоресцентная эндоскопия, могут стать важными составляющими ранее созданного диагностического алгоритма.

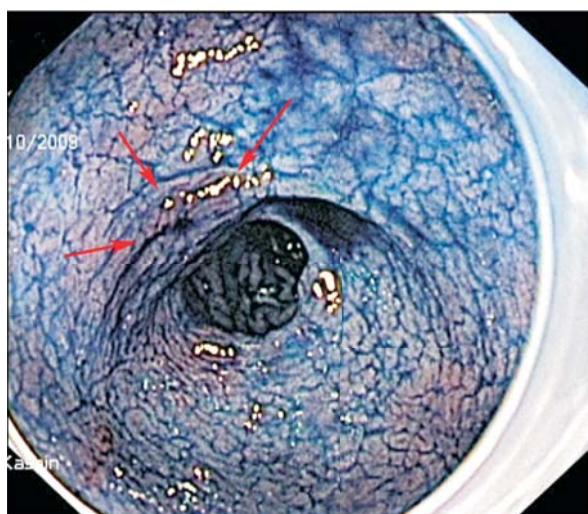
Узкоспектральная эндоскопия (Narrow band imaging - NBI)

Новая эндоскопическая диагностическая методика основана на использовании специальных оптических фильтров, расположенных на выходе светового потока, из эндоскопического осветителя, который освещает поверхность слизистой оболочки. Эти фильтры суживают спектр световой волны, попадающей на поверхность слизистой оболочки, что изменяет цвет и контраст получаемого после отражения световой волны изображения на экране эндоскопического монитора. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества в основном двух световых волн длиной 415 нм и 445 нм в диагностике не только поверхностной структуры эпителия, но и сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны не проникают глубоко (нет наложения изображения структур, расположенных на различной глубине от поверхности эпителия), хорошо поглощаются гемоглобином [2, 9]. Это позволяет получить без специальной окраски контрастное изображение поверхности слизистой оболочки и сосудистого рисунка, выявить изменения, характерные для патологических участков воспалительного генеза, а также для предопухолевой патологии и ранних форм рака. Новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект «виртуальной хромоскопии», который может быть использован для уточнения структуры и оценки границ патологического образования (рис. 3).

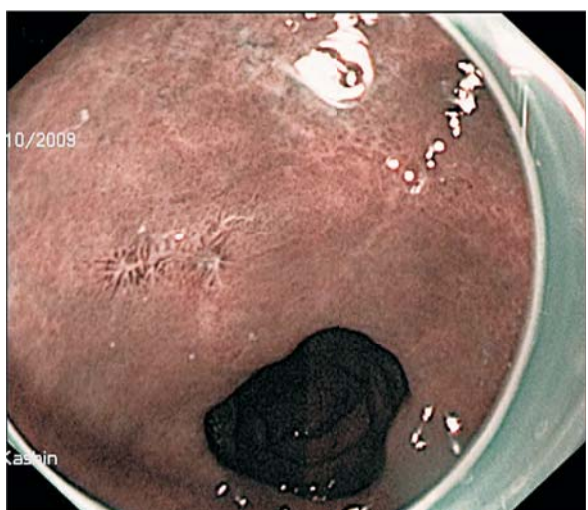
Увеличительная эндоскопия (High-Magnification Endoscopy) проводится с помощью специальных эндоскопов, имеющих на дистальном конце оптическую линзу и позволяющих детально изучить патологический участок с более чем 100-кратным оптическим



а



б



в

Рис. 3. Ранний рак тела желудка тип IIa + IIc: а – осмотр в белом световом режиме – структура поверхности опухоли, окружающей слизистой оболочки и границы раннего рака определяются нечетко; б – хромогастроскопия (краситель индиго карминовый 0,2%) позволяет получить более контрастное изображение границ раннего рака, образование имеет более четкие границы после окраски (границы образования указаны стрелками); в – узкоспектральный режим позволяет получить контрастное изображение центральной части патологического образования, дополнительную информацию о его структуре.

увеличением, оценить его структуру, точные границы. Совместное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии дает возможность более детально оценить ямочный и сосудистый рисунок исследуемого участка (рис. 4). Высокая специфичность и чувствительность этих методик в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых изменениях желудка позволяют считать их «оптической биопсией» [17].

Аутофлюоресцентная эндоскопия (Autofluorescence imaging – AFI) – новая эндоскопическая методика, основанная на выявлении феномена аутофлюоресценции некоторых структур слизистой оболочки – эндогенных флюорофоров. При освещении веществ-флюорофоров светом с короткой длиной волны эти структуры излучают свечение с большей длиной волны. Этот феномен называется флюоресценцией. В пищеварительном тракте известно большое количество таких эндогенных флюорофоров. Это collagen, восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н), рибофлавин, флавиномононуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД), collagen, эластин, никотинамид, порфирины, которые присутствуют в слизистой оболочке и подслизистом слое. Эти вещества под влиянием возбуждающего света излучают естественную флюоресценцию, которая называется аутофлюоресценцией. Одним из основных источников естественной флюоресценции является collagen подслизистого слоя [14]. При проведении аутофлюоресцентной эндоскопии не требуется окраска слизистой оболочки контрастными веществами или введение экзогенных флюорофоров (таких как 5-аминолевулиновая кислота), применение которых может вызвать развитие побочных эффектов (прежде всего фотосенсибилизации и гепатотоксичности). Обнаружение патологических участков с помощью этой методики основано на определении изменений в аутофлюоресценции тканей. Эти изменения связаны со многими факторами: изменениями концентрации и глубины распределения эндогенных флюорофоров, нарушениями тканевой микроархитектоники (таких как толщина слизистой оболочки и нарушение структуры различных ее слоев), степенью васкуляризации (концентрация гемоглобина), измененным уровнем обмена веществ в ткани. Все эти изменения влияют на интенсивность и спектр флюоресцентного свечения, что является различием в окраске патологических участков в сравнении с нормальной тканью на эндоскопических изображениях (рис. 5) [15, 16]. Поскольку аутофлюоресценция хорошо поглощается как опухолевой тканью, так и гемоглобином, выявление только аутофлюоресцентного свечения обладает низкой чувствительностью. В связи с этим в современных эндоскопических системах для создания эндоскопического изображения, помимо аутофлюоресцентного спектра, используется отраженный зеленый спектр [22].

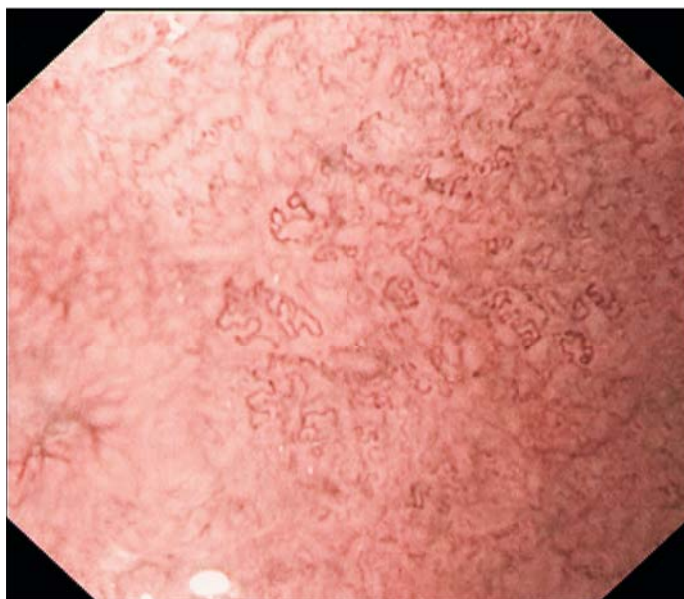
Излучение, получаемое при флюоресценции ткани, недостаточно интенсивное, поэтому в эндоскопических системах существуют специальные технологии обработки и усиления сигнала. В связи с этим разрешение и качество получаемого изображения ниже, чем при эндоскопии в белом свете, поэтому эта методика (методика «красных флагов» [12]) применяется для общего обзора слизистой оболочки пищеварительного тракта с целью



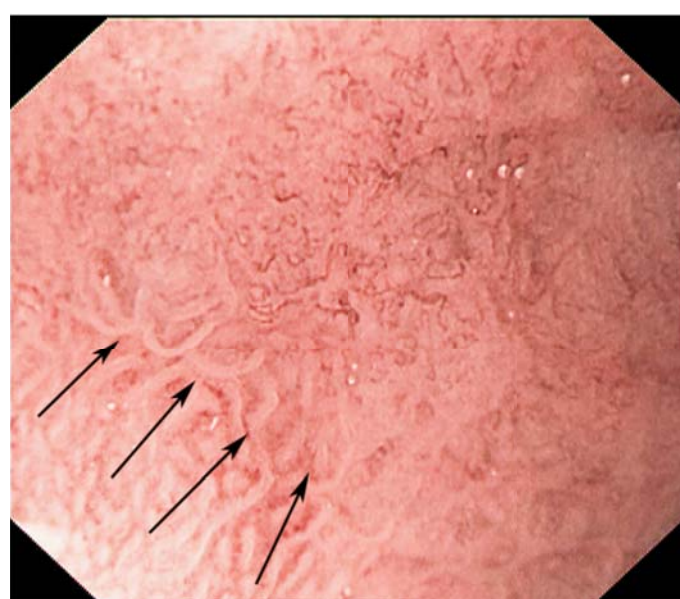
а



б



в



г

Рис. 4. Ранний рак антрального отдела желудка (передняя стенка желудка) тип IIa + IIc: а, б – первый этап диагностики раннего рака – осмотр в белом световом режиме и после окраски поверхности 0,2% раствором индиго карминовым, патологическое образование имеет приподнятые края и углубление в центральной части, которое трудно дифференцировать от изъязвления; в – увеличительная эндоскопия со 115-кратным оптическим увеличением изображения и комбинацией с узкоспектральным световым режимом осмотра – следующий этап уточняющей диагностики (проводится после удаления красителя с поверхности слизистой оболочки), виден разрушенный рисунок поверхности слизистой оболочки, нет признаков наличия язвы, определяется патологический сосудистый рисунок, характерный для опухолевого роста; г – увеличительная эндоскопия позволяет проводить диагностику границ раннего рака и окружающей слизистой оболочки (показана стрелками), в центральной части опухоли определяется разрушенный рисунок поверхности с появлением патологических извитых сосудов и нерегулярным сосудистым рисунком, нет язвенного дефекта и фибрина (комбинированная методика исследования – узкоспектральная эндоскопия со 115-кратным оптическим увеличением изображения).

определения патологических очагов, требующих биопсии или использования дополнительных уточняющих диагностических эндоскопических методик, позволяющих детально изучить характер изменений в обнаруженном патологическом участке (рис. 6) [6]. Аутофлюоресцентная эндоскопия является относительно новой для нашей страны и перспективной методикой эндоскопической диагностики онкологических заболеваний пищеварительного тракта и внедряется в клиническую практику в рамках Национальной онкологической программы, направленной на совершенствование организации оказания медицинской помощи онкологическим больным [6].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоскопическая ультрасонография)

Эндоскопическая ультрасонография играет важную роль в диагностике и стадировании злокачественных новообразований желудка. Сочетание стандартного эндоскопического исследования и эндосонографии в единой диагностической процедуре позволяет врачу под визуальным контролем подвести ультразвуковой датчик к объекту исследования и получить эхограмму не только патологически измененного участка стенки органа, но и, в зависимости от применяемой частоты сканирования, прилегающих органов, лимфатических узлов и других анатомических структур. Выделяют

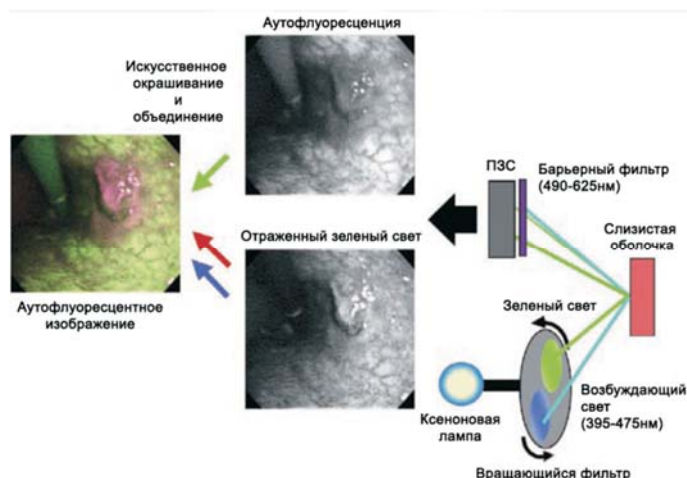


Рис. 5. Основные принципы работы современной аутофлуоресцентной эндоскопической системы Lucera 260 (Olympus, Tokyo).

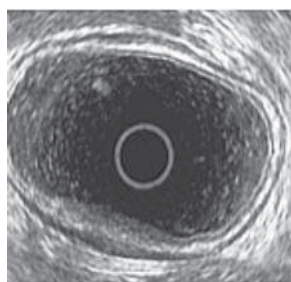
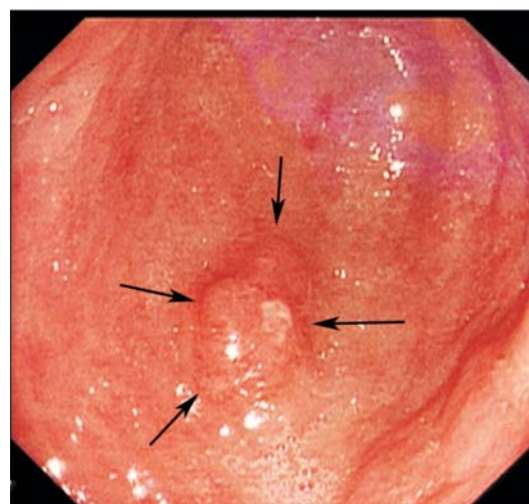


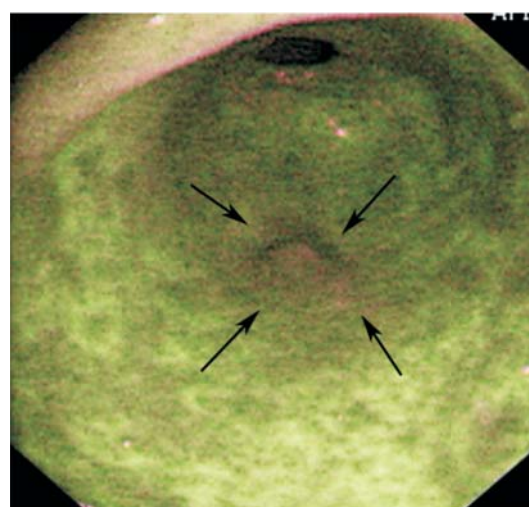
Рис. 6. Неизменная стенка желудка при сканировании УЗ-зондом с частотой 12 МГц на всем протяжении имеет пятислойное строение (изнутри к наружи): первый слой гиперэхогенный и второй гипозоногенный соответствуют слизистой оболочке, третий слой гиперэхогенный соответствует подслизистому слою, четвертый гипозоногенный – мышечному и пятый гиперэхогенный – серозному слою стенки желудка.

два основных метода ультразвукового сканирования. Первым из них является баллон-контактный способ, который осуществляется путем заполнения баллона, расположенного на дистальном конце ультразвукового эндоскопа, деаэрированной водой и соприкосновения его со стенкой пищеварительного тракта. Метод используется для сканирования не только органов средостения и панкреатобилиарной зоны, но и объемных образований стенки желудка. Эхоэндоскоп при использовании различных частот сканирования (5, 7,5, 12, 20 и 30 МГц), позволяет визуализировать не только глубину поражения опухолью стенки желудка, но и лимфатические узлы, расположенные в непосредственной близости. Другой метод заключается в заполнении полого органа водой, при котором в просвет желудка через рабочий канал эндоскопа вводится необходимое количество деаэрированной воды, а затем – тонкий ультразвуковой зонд, который можно подвести под визуальным контролем непосредственно к зоне опухоли и расположить на необходимом расстоянии от ее поверхности. Эта методика более эффективна для определения слоев стенки желудка (рис. 6) и диагностики глубины инвазии раннего рака желудка (рис. 7).

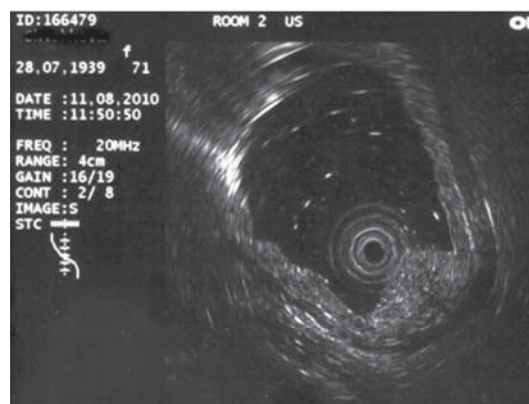
Опухоли небольших размеров целесообразнее сканировать с помощью зонда, а для выполнения всего комплекса ультразвукового стадирования рака (определения



а



б



в

Рис. 7. Ранний рак антрального отдела желудка (большая кривизна). а – первый этап диагностики – осмотр в белом световом режиме: патологическое образование выступает в просвет желудка, имеет картину, характерную для раннего рака желудка, тип IIa; б – осмотр в режиме аутофлуоресценции (AFI): на зеленом фоне, соответствующем слизистой оболочке желудка, определяется пятно темно-розового (в центральной части участка) и пурпурного (в зоне краев) цвета, имеющее нечеткие границы; в – эндосонография (УЗ-зонд с частотой 20 МГц) позволяет определить распространение опухоли на верхнюю треть подслизистого слоя стенки желудка (sm1), определяется деструкция слизистого слоя, мышечной пластинки слизистой оболочки и утолщение подслизистого слоя, признаков инвазии опухоли в мышечный слой стенки желудка не выявлено. Комбинированная – первичная и уточняющая – диагностика позволила обнаружить ранний рак желудка и определить глубину инвазии опухоли.

глубины инвазии опухоли и исключения метастатического поражения лимфатических узлов) возможно сочетанное обследование с использованием УЗ-зондов и эндоскопа.

Заключение

Несмотря на стабильное снижение показателей заболеваемости и летальности, рак желудка по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, занимает четвертое место среди самых распространенных онкозаболеваний и второе место среди причин смерти от онкопатологии в мире. Ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев рака желудка. Прогноз зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет 25 – 30%, однако этот показатель у больных ранним раком желудка при условии адекватного лечения может достигать 90% и более [4]. Основной задачей современной эндоскопии является диагностика предопухолевой патологии и рака на ранних стадиях опухолевого процесса [5].

Современные эндоскопические системы используют оптические технологии, повышающие диагностическую ценность исследований желудка. Такие системы позволяют проводить осмотр в различных световых режимах, получать всестороннюю оценку характеристик слизистой оболочки и являются удобным инструментом для эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и рака желудка. Сочетание различных оптических технологий и режимов осмотра (в белом световом режиме, аутофлюоресцентном и узкоспектральном режимах) носит название тримодальной эндоскопии [5]. Каждой новой оптической технологии отводится определенная роль:

Аутофлюоресцентная методика может применяться для первичного поиска любых патологических участков, имеющих различия в окраске, создаваемые оптической системой на мониторе эндоскопического комплекса в зависимости от их структуры, количественных показателей наличия веществ, способных излучать аутофлюоресценцию, что отводит ей роль методики «красных флагов» (“red flag technique”), которыми врач-эндоскопист условно отмечает любые изменения в структуре слизистой и подслизистого слоя стенки желудка независимо от их гистологического строения для последующего детального изучения этих изменений с применением уточняющих методик диагностики.

Узкоспектральная методика создает возможности для изучения сосудистого рисунка слизистой оболочки и патологических образований, позволяет определить участки с более и менее выраженным кровоснабжением, что крайне важно для диагностики аденокарциномы, всегда имеющей отличия в кровоснабжении по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, не пораженной опухолью. Кроме того, эта методика помогает получить более контрастное изображение поверхностных структур слизистой оболочки, подчеркивает все неровности рельефа и создает четкие границы между неизмененным эпителием и патологическими очагами, что позволяет считать узкоспектральную эндоскопию «оптической или виртуальной хромоскопией».

Увеличительная эндоскопия в сочетании с хромо- и узкоспектральной эндоскопией служит для детального исследования структуры патологически измененных участков слизистой оболочки желудка и других отделов

пищеварительного тракта. В сочетании с узкоспектральной эндоскопией она позволяет оценить сосудистый рисунок и обеспечивает условия для проведения дифференциальной диагностики не только между неизмененными участками эпителия и имеющими патологические изменения, но и между патологическими очагами, имеющими различный генез и морфологическую структуру. С помощью более чем 100-кратного оптического увеличения изображения в процессе проведения эндоскопического исследования эта методика создает возможности для осмотра эпителия желудка, близкие к стандартному микроскопическому исследованию, проводимому морфологом. Это позволяет считать осмотр с применением увеличительной эндоскопии «оптической биопсией».

Эндосонография помогает в определении глубины инвазии опухоли как категории риска возможного рецидива и метастазирования в отдаленном периоде после лечения. Чувствительность эндосонографии в стадировании опухолевого процесса (лимфогенного метастазирования) достигает 93,1%, а специфичность – 84% [9].

Эффективное применение новых эндоскопических оптических технологий требует специальной подготовки врачей-эндоскопистов, приобретения ими дополнительных знаний и навыков. Внедрение в клиническую практику этих методик опытными специалистами позволит улучшить диагностику предопухолевой патологии и рака желудка на ранних стадиях (T1), результаты эндоскопического малоинвазивного лечения предрака и раннего рака желудка, обеспечит решение сложных задач современной гастроэнтерологии и онкологии на новом, более высоком уровне и создаст условия для улучшения ситуации, связанной с высоким уровнем заболеваемости раком желудка и смертности от этой патологии.

Литература

1. Агамов А.Г., Кашин С.В., Политов Я.В. и др. Результаты клинического применения алгоритма эндоскопической диагностики предопухолевой патологии и ранних форм рака желудка. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006, №56 Том XVI, №28, стр. 125.
2. Березняковский А.А., Кашин С.В., Евгеньева Е.В. и др. Опыт применения хромоскопии в группе пациентов с ранее выявленной дисплазией и метаплазией слизистой оболочки желудка. //Клиническая эндоскопия, №1, 2005, стр. 32-33.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. //Современная стратегия хирургического лечения рака желудка //Современная онкология; 2000; Том 2, №1: стр. 4-12.
4. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. и др. Результаты хирургии раннего рака желудка. //Материалы заседания Московского Онкологического общества № 550 25.09.2008.
5. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка. //Практическая онкология – 2009. – Т10. – №1. – с.1-7.
6. Кашин С.В., Куваев Р.О., Закревская Е.Л., Завьялов Д.В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2011. – Т.21. – №2. – с.43-49.

И др. авторы

Диагностический алгоритм методов визуализации перед лучевой терапией у больных раком предстательной железы

М.В. Кислякова^{1,2}, Малофиевская Е.В.², Т.П. Чуприк-Малиновская¹, Г.Г. Матякин¹

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье проанализированы преимущества, показания и противопоказания к проведению лучевой терапии у больных раком предстательной железы. Обсуждаются особенности подготовки к лучевой терапии с использованием различных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ, ТРУЗИ).

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, трансректальное ультразвуковое исследование, стадирование процесса.

The article analyzes advantages, indications and contraindication for radial therapy in patients with prostatic cancer. Specific moments of preparation for various types of radial therapy (CT, MRI, PET, TRUSI) are discussed as well.

Key words: prostatic cancer, radial therapy, computerized tomography, magnet-resonance tomography, positron-emission tomography, transrectal ultrasound examination, process staging.

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым частым злокачественным заболеванием среди мужской группы населения. Ежегодно в мире выявляется до 543 тыс. новых случаев РПЖ, что составляет 10,2% в структуре онкологической заболеваемости [11].

В России рак простаты занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 10,7 %, в Европе — 13% (после рака кожи). Анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 1999-2009 гг. показал, что по величине прироста (темпы прироста 9,74%) РПЖ занимает первое место в стране [3].

Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в России за 10 лет (с 1990 по 1999 г.) вырос с 8,3 до 13,2, т.е. на 55,4%, в то время как с 1999 по 2009 г. этот показатель повысился с 13,2 до 29,3, т.е. прирост составил 130,57 % [9]. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в Москве в 2009 г. составил 50,8 на 100 000 мужского населения. Наиболее высокие цифры заболеваемости регистрируются у мужчин старше 65 лет (81% случаев). Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ в России в 2009 г. составляет 70 лет [3].

Стандартизированный показатель смертности от РПЖ в России за 10 лет — с 1990 по 1999 г. вырос с 6,5 до 8,09 на 100 000 мужского населения, в то время как с 1999 по 2009 г. — с 8,09 до 11,37, т.е. прирост составил 40,72%. Стандартизированный показатель смертности от РПЖ в Москве в 2009 г. составил 11,8 на 100 000, а средний возраст умерших от данного заболевания в 2009 г. — 72,3 года [3].

В России в 2000 г. на учете у онкологов состояли 37 442 больных РПЖ, в 2010 г. — 107 942 пациента. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 155% [9].

В настоящее время основными методами лечения локализованного и местно-распространенного процесса являются радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, антиандрогенная терапия, внутритканевая (брахитерапия), активное наблюдение. При местно-распространенном РПЖ дистанционная лучевая терапия в сочетании с антиандрогенной терапией становится методом выбора. При генерализованном РПЖ используется

антиандрогенная терапия, орхэктомия, дистанционная лучевая терапия, химиотерапия [1, 6, 14, 16, 18].

Лучевая терапия в последние десятилетия благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники является одним из ведущих консервативных методов лечения РПЖ при всех стадиях опухолевого процесса [1, 10].

Показаниями к самостоятельной радикальной лучевой терапии при РПЖ являются [1, 10]: стадии опухолевого процесса T1-3, отказ от операции, гормоно- или химиотерапии; рецидив РПЖ после операции, гормоно- или химиотерапии; первичная или вторичная (приобретенная во время гормонотерапии) гормонорезистентность.

Показаниями к паллиативной и симптоматической лучевой терапии служат стадия T4 местного распространения, одиночные и множественные метастазы, выраженный болевой синдром при отдаленных метастазах.

Таким образом, лучевая терапия в том или ином виде показана практически всем больным РПЖ независимо от стадии опухолевого процесса [1, 2]. Поэтому отбор больных для облучения зависит в основном от противопоказаний, которые выявляются в процессе обследования больного.

Противопоказаниями к лучевой терапии являются:

1. Абсолютные — общее тяжелое состояние больного с резко выраженной кахексией; обширный опухолевый процесс с явным прорастанием в соседние органы с угрозой свищеобразования или распадом, острая или выраженная хроническая почечная недостаточность, сдавление обоих мочеточников с выраженным нарушением функции почек, недержание мочи, выраженная анемия или лейкоцитотромбоцитопения, воспалительные заболевания органов малого таза; острые состояния.
2. Относительные — микроцистит, сдавление одного из мочеточников с обструкцией почки, суправезикальное отведение мочи.

Подготовка больных РПЖ к лучевой терапии имеет ряд особенностей, от которых зависят качество лечения и непосредственные и отдаленные результаты.

Эффективность лучевой терапии больных РПЖ зависит от аппаратного оснащения, качества клиничко-

дозиметрического планирования лечения и точности формирования «лечебной мишени». При построении топометрической карты для выяснения точного расположения нормальных органов таза, их взаимосвязи с предстательной железой, семенными пузырьками и опухолью, определения лимфаденопатии и степени распространенности опухолевого процесса используют различные методы лучевой диагностики: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

КТ в первую очередь помогает определять вовлеченность в опухолевый процесс лимфатических узлов, в то время как чувствительность данного метода в визуализации опухоли небольшого объема достаточно низка [7]. Точность КТ в стадировании РПЖ составляет менее 60%, ее ценность возрастает до 70% при оценке вовлечения в процесс семенных пузырьков [10].

Большинство лимфатических метастазов микроскопические, они не увеличивают или не искажают лимфатические узлы. Национальная всеобщая организация по выявлению рака (NCCN) рекомендует использовать КТ для определения Т3-Т4-стадий или Т1-Т2-стадий при риске вовлечения лимфатических узлов более 20% [15].

МРТ обладает большей разрешающей способностью, особенно при использовании эндоректальных катушек, и, следовательно, более четко визуализирует экстракапсулярное распространение опухоли и вовлеченность семенных пузырьков. Т1- и Т2-взвешенные изображения взаимно дополняют друг друга: точность стадирования при Т1-взвешенных изображениях была показана у 76% пациентов, при Т2-взвешенных — у 84%, при их комбинации точность возрастает до 92% [5]. Использование МР-спектроскопии позволяет выявлять опухоль в паренхиме железы на основании измерения различных метаболитических пиков холина и цитрата. Применение МРТ с лимфотропными наночастицами дает возможность дифференцировать нормальные и метастатические измененные лимфатические узлы малого таза [7]. Преимущество МРТ по сравнению с КТ заключается в лучшей визуализации структур малого таза, их взаимоотношений, возможности выбора проекции — аксиальной, сагитальной и коронарной [10, 12].

ПЭТ имеет обнадеживающие перспективы в диагностике и стадировании РПЖ. Самым распространенным радиофармацевтическим препаратом, используемым для исследований, является 18-фтордезоксиглюкоза, которая наиболее интенсивно накапливается в патологических очагах, в первую очередь в злокачественных опухолях и их метастазах. Рак простаты имеет низкую метаболическую активность в отношении данного препарата, что ограничивает его использование в выявлении и стадировании заболевания. Однако использование 18F-флюорохолина является перспективным направлением в диагностике рецидива заболевания или выявления метастазов после радикальной простатэктомии у пациентов с отсутствием признаков прогрессирования при исследованиях другими методами диагностики [13, 17].

ТРУЗИ заняло прочные позиции в диагностике РПЖ благодаря небольшой стоимости исследования, неинвазивности и высокой диагностической точности. К ультразвуковым признакам опухолевого процесса при ТРУЗИ в режиме серой шкалы относят: участок изме-

ненной эхогенности и/или экоструктуры (с наличием микрокальцинатов); нечеткость и/или неровность контуров узла, локализацию чаще в периферической зоне, асимметрию эхогенности периферической зоны железы, асимметрию толщины периферической зоны, нечеткость или отсутствие визуализации собственной капсулы и/или хирургической капсулы простаты; неровность, приподнятость, взбухание собственной капсулы и/или хирургической капсулы железы, ригидность одной из долей при движении датчиком во время ТРУЗИ.

Использование ТРУЗИ с УЗ-ангиографией позволяет визуализировать измененные, извитые, хаотично расположенные опухолевые сосуды, выявить экстракапсулярное распространение процесса.

Данные ТРУЗИ помогают осуществлять стадирование РПЖ.

Так, при стадии Т1 при ТРУЗИ отмечается диффузная неоднородность паренхимы железы без четких очаговых изменений.

При стадии Т2 визуализация опухоли не вызывает затруднений в случаях наличия типичных для опухоли ультразвуковых критериев в режиме серой шкалы и при УЗ-ангиографии. В случаях снижения или отсутствия дифференцировки простаты на зоны при отсутствии четкого изображения фокального участка опухоли следует заподозрить наличие в данной проекции изоэхогенного опухолевого участка с инфильтрирующим ростом.

Стадия Т3а характеризуется экстракапсулярным распространением опухоли с одной или с двух сторон. При ТРУЗИ в режиме серой шкалы отмечается нечеткость, фрагментарность или отсутствие изображения капсулы. При вовлечении в опухолевый процесс капсулы отмечается подкапсулярная гиперваскуляризация в паренхиме железы и повышение васкуляризации прилежащей парапростатической и/или параректальной клетчатки. Стадия Т3b характеризуется распространением опухоли на семенные пузырьки. При одностороннем поражении визуализируется асимметрично расширенный семенной пузырек с пораженной стороны, нечеткость или отсутствие дифференцировки между проксимальным отделом семенного пузырька и прилежащей паренхимой железы, нечеткость контуров, неоднородность структуры и снижение эхогенности семенного пузырька и прилежащей паренхимы железы. При двустороннем вовлечении семенных пузырьков наблюдаются вышеописанные признаки для каждого семенного пузырька в отдельности. При УЗ-ангиографии в большинстве случаев на границе паренхимы железы и измененного семенного пузырька (или пузырьков) определяется гиперваскуляризация и деформация сосудистого рисунка, при дальнейшем распространении опухолевого процесса отмечается гиперваскуляризация в проксимальных отделах семенного пузырька.

При стадии Т4 ТРУЗИ позволяет выявить распространение опухолевого процесса на парапростатическую клетчатку, мочевого пузырь и переднюю стенку прямой кишки в виде снижения или отсутствия четкой границы между паренхимой железы и прилежащими органами; асимметрии контуров мочевого пузыря и предстательной железы в проекции распространения. При УЗ-ангиографии в стенке мочевого пузыря и в передней стенке прямой кишки отмечается повышение степени васкуляризации.

Применение новых технологий, таких как эластография и гистосканинг, позволяет получить дополнительную информацию о характере измененных участков, состоянии капсулы предстательной железы, наличии инвазии опухолевого процесса в прилежащие органы [4].

ТРУЗИ имеет определенные ограничения в визуализации увеличенных лимфатических узлов малого таза. При распространении процесса на лимфатические узлы параректальной и парапростатической клетчатки визуализируется одно или несколько гипоехогенных образований неоднородной структуры с четкими ровными контурами, расположенных в клетчатке рядом с предстательной железой с различной степенью васкуляризации.

Для определения увеличенных измененных лимфатических узлов по ходу подвздошных сосудов и в малом тазу более информативными являются другие методы лучевой диагностики (КТ, ПЭТ и т.д.).

При сопоставлении показателей информативности ТРУЗИ с УЗ-ангиографией и МРТ в оценке распространенности РПЖ было показано, что МРТ уступает по чувствительности ТРУЗИ с УЗ-ангиографией в выявлении опухоли в паренхиме ПЖ — 72 и 92% соответственно. Методы ТРУЗИ с УЗ-ангиографией и МРТ сопоставимы в отношении выявления экстракапсулярного распространения: чувствительность составляет 84 и 88%, точность — 84 и 89% соответственно. В оценке распространения опухоли на семенные пузырьки чувствительность МРТ достигает 100%, ТРУЗИ с УЗ-ангиографией [2].

Таким образом, ТРУЗИ с УЗ-ангиографией является информативным методом в оценке паренхимы предстательной железы, визуализации границ опухоли железы и экстракапсулярного ее распространения и может быть успешно использовано при построении топометрической карты как этапа подготовки больных к проведению облучения.

Использование комплекса вышеперечисленных диагностических мероприятий до начала лучевой терапии позволяет уточнить степень распространения первичной опухоли. Эти данные наряду с анализом прогностических факторов (уровень простатспецифического антигена, морфологическое строение опухоли, определение степени дифференцировки по шкале Глисона, возраст, эффективность ранее проводимой гормонотерапии и т.д.) служат основой для выбора объема облучения.

Основным принципом лучевой терапии злокачественных опухолей является подведение дозы излучения строго на опухоль и «зоны интереса», в то время как окружающие нормальные («критические») органы должны получить минимальную дозу, не превышающую толерантных возможностей органов. Основные условия реализации этого принципа закладываются на этапе предлучевой подготовки, которая должна проводиться строго «в положении лечения пациента», так же как и контрастированных во время лечения органов. Для оптимизации лучевой терапии используются специализированные компьютерные программы, формирующие устройства. Дозиметрическое планирование наиболее рационально осуществлять на планирующей станции на базе компьютерно-томографического изображения пациента с учетом гетерогенности тканей и кривизны поверхности облучаемого участка тела [1].

Таким образом, вышеперечисленные диагностические методики имеют большое значение в подготовке

больных РПЖ к лучевой терапии путем оптимизации диагностического алгоритма на этапе предлучевой подготовки, в определении адекватной тактики лечения. Описанные выше особенности поэтапной подготовки таких больных позволят повысить эффективность диагностики и получить удовлетворительные отдаленные результаты лечения.

Литература

1. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии/ Под ред. чл.-кор. РАМН проф. А.М.Гранова, проф. В.Л.Винокурова. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». — 2002. — С. 178-208.
2. Гранов А.М., Матякин Г.Г., Зубарев А.В. и др. Возможности современных методов лучевой диагностики и лечения рака предстательной железы. // Кремль мед. Клин. вест. — 2004. №1. — С. 9-12.
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. / Под ред. В.И.Чиссова, ВВ. Старинского, Г.В.Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. — С. 4-31, 100, 137-142, 203.
4. Зубарев А.В., Алферов С.М., Панфилова Е.А. Соноэластография в диагностике рака простаты. // Кремль мед. Клин. вест. — 2009. №3. — С. 28-31.
5. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — С. 104-110.
6. Лучевая терапия рака предстательной железы: Руководство для врачей / [Г.Г.Матякин и др.]/ Под ред. А.Ф. Цыба. — М.: ООО «МК». 2010. — С. 9-45.
7. Рак простаты: пер. с англ./ Под ред. Уильяма К. Оха, Джона Логью; ред. серии. А.Т. Скарин. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009, 174с. Перевод изд. Prostate Cancer: Dana-Farber Cancer Institute Handbook/ под ред. William K. Oh, John Logue; редактор серии Arthur T.Skarin, — С. 68-74.
8. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер. — М.: Медпресс-информ. 2008. — С. 21-23.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году // Под ред. В.И.Чиссова, ВВ. Старинского, Г.В.Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. — С. 4-11, 112-115.
10. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. — М.: ООО «МК». — 2010. — С. 284-286.
11. Bagshaw M.A. The challenge of radiation treatment of carcinoma of the prostate // Prostate diseases. W.B.Saunders Company, 1993, P. 326-346.
12. Bloch N. et al. A novel digitally and perfusion enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis and staging. // J. Urol. — 2003. No. 4, — P. 299.
13. Hofer C., Laubenbacher C., Block T. et al. Flurine-18-fluoro-redoxylglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy // Eur Urol. — 1999. № 36. — P. 31-35.
14. Hricak H., Choyke P.L., Eberhardt S.C. et al. State of the art: Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. // Rad. — 2007. Vol. 243, № 1. — P. 28-53.

Опыт применения современных гидратирующих средств в комплексном лечении пациентов с атопическим дерматитом

В.Б. Семенова¹, А.Г. Пашиян², С.А. Саакян¹,
Н.В. Баранова¹, Е.С. Гордиенко², О.В. Иванова¹, И.В. Колмогорова¹
¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, ²ГБОУ ВПО РГНИМУ им. Н.И. Пирогова

В статье дана оценка эффективности и безопасности применения смягчающих средств в комплексном лечении пациентов с атопическим дерматитом. Представлены данные, подтверждающие клиническую эффективность использования средств лечебной косметики у пациентов с сухой чувствительной кожей. Приведены собственные данные по оценке клинической эффективности и безопасности применения указанных средств при легкой и средней степени тяжести течения атопического дерматита.

Ключевые слова: наружные смягчающие и увлажняющие средства, атопический дерматит.

The article analyzes effectiveness and safety of emollient agents in the complex treatment of patients with atopic dermatitis. Data confirming clinical effectiveness of curative cosmetics in patients with dry and sensitive skin are presented as well. The authors present their findings which confirm clinical effectiveness and safety of abovementioned agents in patients with mild and moderate forms of atopic dermatitis.

Key words: external emollient and moistening agents, atopic dermatitis.

Атопический дерматит относится к группе аллергических заболеваний кожи с наследственной предрасположенностью полигенного характера, для которого характерно взаимодействие иммунных, вегетососудистых, нейроэндокринных нарушений с многочисленными факторами окружающей среды и преимущественным поражением кожи [4]. В последние годы отмечается неуклонное увеличение распространенности данного дерматоза в популяции, которая составляет в различных странах мира от 2 до 30%, оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов [2]. Не вызывает сомнения, что разработка новых методов лечения должна базироваться на детальном изучении патогенеза атопического дерматита.

Одним из клинических симптомов при атопическом дерматите является сухость кожи — ксероз, который развивается на фоне нарушений процессов кератинизации, приводящих к изменению барьерной функции рогового слоя эпидермиса [1].

При атопическом дерматите важен ежедневный комплексный уход за кожей, как в период обострения, так и в период ремиссии.

Сухая кожа нуждается в особом, бережном уходе, поэтому наружная терапия должна включать применение защитных и смягчающих средств.

Препараты лечебной косметики являются не просто косметическим дополнением к терапии заболеваний кожи, а неотъемлемой частью лечения. Эти средства не только справляются с симптомами многих заболеваний кожи, но и нередко устраняют причину их появления, так как содержат в своем составе био-совместимые и биоактивные компоненты [3]. Препараты должны обладать терапевтической активностью и хорошей переносимостью, не иметь резкого запаха, не пачкать одежду.

В состав смягчающих и увлажняющих средств входят различные эмолиенты и вещества, создающие на поверхности кожи защитную водонепроницаемую пленку, такие как вазелин или высокогигроскопичные вещества, способные притягивать и удерживать воду. В результате их применения содержание воды в верхних слоях кожи увеличивается, что сдерживает ответную реакцию эпидермиса на повреждение барьера, секрецию избыточного количества цитокинов. При этом устраняется сухость кожи, зуд, уменьшается воспаление [5].

Цель исследования — оценить эффективность применения смягчающих и увлажняющих средств в комплексном лечении больных атопическим дерматитом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 25 пациентов (9 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 22 до 45 лет с диагнозом «атопический дерматит», которые использовали лечебно-косметические средства линии Атодерм Лаборатории Биодерма для гигиены и ежедневного ухода за сухой кожей во время обострения патологического кожного процесса и в период ремиссии.

Состояние пациентов до и после окончания лечения оценивали по четырем параметрам: SCORAD (Стандартная шкала тяжести и распространенности кожного процесса), ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов), вариант калькулятора Пруриндекс (индекс зуда), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Клиническую ремиссию определяли при снижении индексов SCORAD и ДИШС на 95% и более, значительное улучшение — на 75–95%, улучшение — на 50–75%, незначительное улучшение — на 25–50%.

Пациенты наблюдались в процессе лечения (21–28 дней) и на протяжении 1 мес после окончания терапии.

Предварительно увлажненную кожу 1-2 раза в день очищали с помощью мыла Атодерм. Формула нещелочного мыла ("мыла без мыла") Атодерм основана на слабых сурфактантах, содержит оживляющие, успокаивающие и смягчающие вещества.

После очищения кожи часть пациентов использовала крем Атодерм, укрепляющий структуру кожного барьера, предотвращая негативное воздействие внешних раздражающих факторов. За счет гидратирующих свойств крем удерживает воду в верхних слоях эпидермиса и препятствует ее испарению, другая часть пациентов использовала крем Атодерм PO Zn, оказывающий антибактериальное действие, быстро снимающий покраснение. После снятия обострения, по мере улучшения состояния кожи пациенты начинали применять крем Атодерм PP в качестве поддерживающей терапии. Для увлажнения и ухода за сухой и чувствительной кожей пациенты использовали молочко для тела Атодерм.

Результаты и обсуждение

Для оценки клинической эффективности и переносимости назначали лечебно-косметические средства линии Атодерм пациентам с atopическим дерматитом легкой и средней тяжести, при наличии вторичной бактериальной инфекции или риске ее присоединения.

Все пациенты получали антигистаминные препараты, седативные и десенсибилизирующие средства, витамины по показаниям. В качестве наружной терапии кортикостероидные препараты не назначали.

В соответствии с полученными значениями индекса SCORAD пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с легкой степенью патологического процесса на коже. На коже лица, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей отмечались ограниченная эритема, единичные папулы, эксфолиации, корочки, чешуйки, лихенизация.

Во 2-ю группу вошли пациенты со средней степенью тяжести патологического кожного процесса, который носил распространенный характер. Отмечались выраженная воспалительная реакция, папулы, везикулы, пустулы, серозно-гнойные корочки, трещины, значительное шелушение.

Основные клинические проявления, такие как эритема, отек, мокнутие, лихенификация, наличие папул, трещин, зуда и сухости кожных покровов, оценивали по 4-балльной шкале ДИШС. До лечения ДИШС составил $24,3 \pm 4,1$ балла.

По данным клинических наблюдений и индекса SCORAD после проведенного лечения у 14 больных на-

блюдалась полная клиническая ремиссия. У 16 больных наступило значительное улучшение кожного процесса (сохранялась только лихенификация). У всех больных наблюдалось значительное уменьшение зуда после первой недели терапии и полное отсутствие зуда после окончания курса терапии.

Переносимость лечебно-косметических средств линии Атодерм и врачами, и пациентами оценивалась как хорошая и очень хорошая, не отмечено ни одного случая аллергической реакции, развития побочных эффектов и осложнений.

Случаев отсутствия эффекта или ухудшения состояния кожных покровов при использовании средств Лаборатории Биодерма у пациентов не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, лечебно-косметические средства линии Атодерм лаборатории Биодерма являются современными эффективными средствами ухода за сухой кожей, в частности при atopическом дерматите разной степени тяжести.

У всех пациентов после применения лечебно-косметических средств был отмечен положительный эффект в виде устранения зуда, сухости кожных покровов, снижения побочных эффектов использования мазей и кремов, содержащих глюкокортикостероиды.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости увлажняющих средств, что позволяет рекомендовать их для лечения и ежедневного ухода не только больным atopическим дерматитом, но и при конституционально сухой коже.

Литература

1. *Атопический дерматит. Новые подходы к наружной терапии.* Под ред. Ю.В.Сергеева Изд. 2-ое, переработанное. М., 2005; 63.
2. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии. РМЖ 2004; 12:18:1076-1081.
3. Олисова О.Ю., Верхотурова Е.Г. Ксероз. Лечащий врач. 2007; 5:32-34
4. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. М., 2002; 5-99.
5. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. Третье, дополненное. М.: Фирма КЛАВЕЛЬ, 2005; 400.

Обоснованность стационарзамещающих технологий в урологии

А.А. Калининская¹, А.Г. Машин², С.В. Антипенко³

¹ФГУ «ЦНИИ организации и информации здравоохранения», Москва,

²ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ,

³«Городская клиническая больница», Жуковский

В статье представлен анализ использования коечного фонда урологического отделения МУЗ ГKB г. Жуковского Московской области, являющегося межрайонным центром по этой патологии. Представлена частота госпитализации в зависимости от характера урологической патологии и возрастной группы больного. Высокая доля экстренных госпитализаций свидетельствует о плохой доступности урологической помощи на амбулаторно-поликлиническом уровне. Показатели деятельности урологического отделения ГKB даны в сравнении с Московской областью. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости усиления профилактической и диспансерной работы с этим контингентом больных. Следует активно развивать дневные стационары с целью обследования, профилактической госпитализации или долечивания больных с урологической патологией.

Ключевые слова: коечный фонд, урологическая патология, эффективность использования коечного фонда, дневной стационар, госпитализация.

The authors have analyzed effectiveness of hospital bed-occupancy in the urological department of the municipal hospital in Zhukovsky (Moscow region) which is a central urological department for some neighboring communities. A hospitalization rate has been assessed depending on the character of urological pathology and age group of patients. A high rate of urgent hospitalizations indicates an unsatisfactory availability of urological help at the out-patient-polyclinical stage. Effectiveness of this urological department is compared to others in Moscow region. The research performed by the authors has demonstrated that prophylactic and out-patient service must be intensified in this category of patients. One-day hospitalizations should also be organized more actively so as to examine, consult, provide after-care and some prophylactic measures in patients with urologic pathology.

Key words: bed occupancy, urologic pathology, effectiveness of bed-occupancy utilization, one-day hospitalization.

Низкая эффективность деятельности стационарной помощи, в том числе урологической, в определенной мере связана с целым рядом причин, в числе которых: плохая преемственность в деятельности стационаров и поликлиник; отсутствие необходимого лечебно-диагностического обследования в амбулаторных условиях; необоснованно завышенные показатели средней длительности лечения больных в стационарах; отсутствие необходимых врачей-специалистов в поликлинике и плохо организованная система консультативной работы с поликлиническими больными в стационарах; недостаточно развитая сеть стационарзамещающих форм медицинской помощи; высокий уровень госпитализации больных по социальным показаниям; плохо развитая сеть медико-социальных коек [1–4].

В последнее десятилетие в стационары поступает все больше и больше больных с запущенными случаями заболеваний, а также с обострениями хронических заболеваний мочеполовой системы. Значительно возросло число больных с обострениями хронической патологии, поступивших по скорой медицинской помощи. Это в первую очередь свидетельствует о низком качестве амбулаторной помощи, включая профилактику, диагностику и лечение.

Урологическая больничная служба, так же как и другие специализированные виды больничной помощи населению, должна быть организована с учетом интенсивности лечения больных. Целесообразно выделять отделения (или койки) в пределах одной больницы для интенсивного лечения и кратковременного пребывания больных, выполняющие функции отделений скорой медицинской помощи. Эти отделения должны иметь соответствующее лечебно-диагностическое оснащение и высококвалифицированных врачей-специалистов. Работа предусматривает круглосуточное проведение оператив-

ных вмешательств. Ввиду высокой стоимости лечения больных на таких койках сроки лечения следует максимально оптимизировать.

При этом следует выделить для этой группы больных больницы или отделения (койки) нормального ухода долечивания. Такие больницы менее ресурсозатратны, и сроки лечения больных в них более длительные.

Оптимизация затрат на стационарную медицинскую помощь (в частности, урологическую) может быть достигнута путем усиления амбулаторного звена этой службы: профилактической и лечебно-диагностической работы. Важным разделом деятельности является организация консультативно-диагностической работы, которая может осуществляться специалистами поликлинических консультативно-диагностических служб, а также путем развития консультативно-диагностических служб при стационарах.

Очень важной ресурсосберегающей формой организации работы стационаров является развитие дневных стационаров, в которых можно осуществлять долечивание больных теми же высококвалифицированными врачами стационаров, возможно, эффективно использовать эту форму для проведения сложных диагностических обследований больных.

В связи с вышесказанным в нашем исследовании было проведено изучение эффективности использования коечного фонда в пилотном урологическом отделении МУЗ «ГКБ» г. Жуковского Московской области (МО).

На конец 2010 г. коечная мощность МУЗ «ГКБ» составляла 650 коек круглосуточного пребывания, в том числе 37 коек урологического профиля. Кроме того, в больнице 131 койка дневного пребывания при стационаре, в том числе 5 коек дневного стационара урологического профиля.

Таблица 1

Основные показатели деятельности стационарного урологического отделения ГКБ и МО в динамике

Показатель	2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		2010 г.	
	ГКБ	МО	ГКБ	МО	ГКБ	МО	ГКБ	МО	ГКБ	МО
Общее число среднегодовых коек	42	877	37	905	38	917	37	925	37	912
Пролечено больных	958	25 352	957	26 583	906	28 247	1070	29 195	1040	29 651
Обеспеченность койками на 10 000 населения	4,9	1,3	4,3	1,4	4,3	1,4	4,1	1,4	4,0	1,4
Уровень госпитализации на 1000 населения	11,1	3,8	10,1	4,0	10,3	4,2	11,9	4,4	11,6	4,4
Средняя длительность лечения, дни	13,7	11,1	13,1	10,9	13,6	10,8	12,0	10,7	13,5	11,4
Оборот койки	22,8	29,1	25,6	29,6	23,8	31,0	29,0	31,8	28,9	32,7
Число дней использования койки в году	313,0	322,5	334,9	323,1	323,0	335,0	347,5	339,5	392,4	372,3

Непременным условием разработки целенаправленных мероприятий по совершенствованию стационарной медицинской помощи урологическим больным является анализ основных показателей деятельности больничных коек. В процессе исследования проведен анализ показателей использования урологических коек ГКБ в динамике за 5 лет (табл. 1).

Обеспеченность урологическими койками в ГКБ выше, чем в МО, и составила в 2010 г. 4,0 на 10 тыс. населения (в МО 1,4). В динамике за 5 лет этот показатель в ГКБ снизился с 4,9 (2006 г.) до 4,0 на 10 тыс. населения в 2010 г. За последний год общее число урологических коек ГКБ сократилось с 42 до 37 — на 11,9%. В МО число урологических коек за последний год уменьшилось на 1,4%.

Высокая обеспеченность урологическими койками ГКБ связана с тем, что это отделение является межрайонным центром и принимает на госпитализацию больных со всей МО.

Анализ показал, что за период 2006–2010 гг. средняя длительность лечения урологических больных ежегодно имела тенденцию к незначительному снижению (с 13,7 дня в 2006 г. до 13,5 дня в 2010 г.). В МО эти показатели ниже и незначительно повысились в динамике за 5 лет — с 11,1 до 11,4 дня, что является результатом выполнения отделением функций межрайонного центра и более тяжелым контингентом больных.

Об интенсивности использования коечного фонда свидетельствуют показатели средней занятости койки в году. В ГКБ этот показатель с 313,0 дня в 2006 г. увеличился до 392,4 дня в 2010 г. В МО число дней работы урологической койки увеличилось за этот период с 322,5 до 372,3. Как свидетельствует анализ отчетных данных, интенсивность использования коечного фонда в ГКБ значительно лучше, чем в МО.

Урологическое отделение ГКБ выполняло функции скорой помощи больным г. Жуковского. Показатели деятельности урологического отделения ГКБ в динамике за 2006–2010 гг. свидетельствуют о довольно интенсивной работе коечного фонда, особенно в 2010 г.

В 2010 г. в урологическом отделении было пролечено 1040 больных. Средняя длительность лечения больных составила 13,6 дня, оборот койки — 28,9. Работа койки в году составила 392,4 дня. План койко-дней выполнялся на 105,7%.

Такие высокие показатели использования коечного фонда в ГКБ связаны с тем, что урологическое отделение данного учреждения являлось отделением скорой медицинской помощи для всего населения г. Жуковского, а также это результат кризисного состояния экономики, увеличения запущенных случаев хронической патологии в связи с недоступностью стоимости лекарственных препаратов для большинства населения.

Как видно из табл. 2, около половины госпитализированных больных (50,2%) поступила в урологические отделения ГКБ в плановом порядке, при этом велика доля экстренных госпитализаций (больные, доставленные по скорой медицинской помощи, составили 46,4% и экстренно без направления поступили 3,4% больных).

Большая доля экстренных госпитализаций свидетельствует о плохой организации урологической помощи на амбулаторно-поликлиническом уровне. В штатах городских поликлиник и поликлинических отделениях городских больниц, как правило, отсутствуют врачи-урологи, а врачи-терапевты не владеют в должной мере знаниями по этой патологии. Профилактическая работа практически не проводится, у участкового врача нет материальной заинтересованности в профилактике и здоровье пациента.

Анализ возрастно-половой структуры госпитализированных урологических больных показал, что 61,3% со-

Таблица 2

Характер поступления урологических больных (в % к итогу, 2010 г.)

Нозологическая форма	Всего	Доставлены скорой медицинской помощью	Плановые	Без направления
Мочекаменная болезнь	100,0	29,0	67,0	4,0
Аденома простаты	100,0	12,0	81,0	7,0
Инфекции мочевых путей	100,0	84,0	12,0	4,0
Травма мочевой системы	100,0	98,0	0,0	2,0
Новообразования мочевой системы	100,0	9,0	91,0	0,0
Всего ...	100,0	46,4	50,2	3,4

Таблица 3

Возрастные особенности больных, госпитализированных в урологическое отделение (в % к итогу, 2010 г.)

Нозологическая форма	Всего	Возрастная группа, годы				
		20-29	30-39	40-49	50-59	60 лет и старше
Мочекаменная болезнь	100,0	0,3	6,6	19,2	72,1	1,8
Аденома простаты	100,0	-	-	-	42,7	57,3
Инфекции мочевых путей	100,0	1,2	7,4	16,0	29,5	45,9
Опухоли	100,0	-	2,1	6,4	57,4	34,0
Всего ...	100,0	0,5	5,7	15,3	58,1	20,5

ставили мужчины и 38,7% — женщины. В числе госпитализированных большинство составили больные возрастной группы 50-59 лет (58,1%) и 60 лет и старше (20,5%). Доля больных в возрасте до 39 лет составила 6,2%, 40-49 лет — 15,3% (табл. 3).

Госпитализированные больные с инфекциями мочевых путей относились в основном к старшей возрастной группе 60 лет и старше (45,9%) и 50-59 лет (29,5%), в возрасте до 29 лет доля этой патологии составила 1,2%, 30-39 лет — 7,4%.

Мочекаменная болезнь в структуре госпитализации в основном приходилась на возрастные группы 50-59 лет (72,1%) и 40-49 лет (19,5%). Наибольшая доля госпитализированных больных с аденомой простаты приходилась на возраст 60 лет и старше (57,3%) и 50-59 лет (42,4%).

Анализ сроков лечения больных в урологических отделениях (2010 г.) показал, что средняя длительность лечения составила 13,5 дня (табл. 4). Наибольшие сроки лечения были по поводу аденомы простаты (14,1 день). Больные с этой патологией, как правило, лица пожилого возраста, большинство из которых были оперированы. Средние сроки лечения больных по поводу травм мочевой системы — 15,0 дня, мочекаменной болезни — 14,6 дня, новообразований — 13,9 дня, инфекций мочевых путей — 13,8 дня.

Таблица 4

Средняя длительность лечения госпитализированных урологических больных в зависимости от нозологических форм (2010 г.)

Нозологическая форма	Доля госпитализированных больных, %	Средняя длительность лечения, дни
Мочекаменная болезнь	55,0	14,6
Аденома простаты	13,7	14,1
Инфекции мочевых путей	22,2	13,8
Новообразования мужских мочевых путей	8,3	13,9
Травмы мочевой системы	0,8	15,0
Всего	100,0	13,5

Таблица 5

Структура госпитализированных больных в ДС урологического отделения ГКБ, 2010 г.

Лечение с 1-го дня	%	Долечивание	%
Обострение хронического простатита	60	Обострение хронического простатита	25
Мочекаменная болезнь	25	Мочекаменная болезнь	60
Другие воспалительные заболевания	5	Другие воспалительные заболевания	5
Обтурационный пиелонефрит	10	Обтурационный пиелонефрит	10
Всего ...	100	Всего ...	100

В структуре дневного стационара хирургического профиля развернуто 5 койко-мест дневного стационара (ДС) урологического профиля. В 2010 г. на 5 койках ДС урологического профиля пролечено 92 больных, которые выполнили 1248 пациенто-дней. Средняя длительность лечения больных на койках ДС урологического профиля составила 9,1 дня.

На урологических койках ДС больные проходят лечение с 1-го дня и долечивание после интенсивного лечения на койках урологического профиля круглосуточного стационара. Структура госпитализированных больных на койках ДС урологического профиля с 1-го дня и долечивания представлена в табл. 5. С 1-го дня в ДС получают лечение в основном больные с обострением хронического простатита (60%) и по поводу мочекаменной болезни (25%). Долечивание в большей мере проходили больные с мочекаменной болезнью (60%) и обострением хронического простатита (25%). Следует отметить, что койки ДС работали, как правило, в 1 смену и экономический эффект от их организации незначителен. Более целесообразно организовать ДС как самостоятельное структурное подразделение на базе амбулаторно-поликлинического отделения с выделенными штатами и работой койки в 2 смены.

Являясь отделением скорой медицинской помощи, пилотное урологическое отделение выполняет большой объем экстренной медицинской помощи в приемном отделении (до 23,4% от общего числа госпитализированных).

О высокой загруженности работы службы и необходимости совершенствования ее деятельности свидетельствует анализ отказов от госпитализации. Проведенное изучение показало, что доля отказов составила 5,7%. При этом почти всем этим больным была оказана экстренная помощь врачами-урологами в приемном отделении.

В процессе исследования нами были изучены причины отказов в госпитализации (с оформлением информированного добровольного отказа пациентов от госпитализации в урологическое отделение):

1. По поводу мочекаменной болезни: купированная почечная колика; диагноз почечной колики не подтвержден (радикулит, аппендицит, холецистит, аднексит и др.); подтвержденный диагноз злокачественного новообразования почки.
2. Аденома предстательной железы, острая задержка мочи (отказ от госпитализации после катетеризации мочевого пузыря); в связи с лечением в другом

стационаре; подтвержденный диагноз злокачественной опухоли мочевого пузыря или простаты.

Следует отметить, что большая доля больных, которым было отказано в госпитализации, могла бы получать лечение или проходить обследование в условиях ДС.

Проведенный нами анализ объема и характера деятельности урологического отделения пилотной ГKB свидетельствует о необходимости усиления профилактической и диспансерной работы с этим контингентом больных. Требуется активизация профилактической деятельности участковых врачей совместно с работой отделений профилактики, центров здоровья по усилениювалеологической грамотности населения. Следует активно развивать ДС с целью обследования, профилактической госпитализации или долечивания больных с урологической патологией.

Литература

1. Стародубов В.И., Калининская А.А., Бальзамова Л.А., Матвеев Э.Н. Стационарозамещающие формы медицинской помощи: организация работы, нормативная база // Первичная

медицинская помощь: Состояние и перспективы развития. — М., 2007. — С. 94-113.

2. Дагунов М.Д., Шабунова А.А., Калашников К.Н. Стационарозамещающие технологии в региональном здравоохранении: организационно-экономический аспект // Экономические перемены: факторы, тенденции, прогноз. — 2(10). — 2010. — С. 115-122.

3. Злобин А.Н. Планирование и регулирование ресурсов здравоохранения в субъектах Российской Федерации // Автореф. дис ... д-ра. мед. наук, 2003. — 49 с.

4. Щепин О.П., Какорина Е.П., Флек О.В. Эффективность использования стационарозамещающих технологий в системе здравоохранения: под общ. ред. В.И. Стародубова. — М.: 2006. — 408 с.

Социологические факторы развития наркотической зависимости

М.А.Иванова¹, И.В. Игнатенко², Т.М. Павлова¹

¹ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздравсоцразвития,

²ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития

Наркотическая зависимость как одна из медико-социальных проблем получила широкое распространение среди социально активной части населения. Нередко однократная необдуманная проба переходит в системный прием с последующим асоциальным образом жизни. Наиболее быстрое формирование наркотической зависимости происходит у женщин. Результаты исследования показали, что чаще причиной приобщения к наркотическим веществам у женщин являлось влияние наркозависимых мужчин, у мужчин - желание быть включенным в компанию. Наркотическая зависимость чаще развивалась и в более ранние сроки переходила в системный прием у женщин, особенно при отягощенной наследственности либо системном нахождении в окружении наркозависимых больных.

Ключевые слова: наркозависимость, приобщение, женщины, мужчины, отягощенность, системный прием.

Drug addiction as one of medico-social problems has widely spread among socially active groups of population. Not infrequently, one single thoughtless test turns into a systemic intake with the following asocial life. Women are more prone to quicker formation of drug addiction. Research findings have shown that most often women begin to use narcotic substances under the influence of drug-addictive men; men - to join some group of people. Drug addiction develops more frequently and in earlier terms in women who have compromised heredity or live with drug addicts.

Key words: drug addiction, addiction, women, men, compromised history, systemic intake.

Алкоголизм и наркомания представляют важную медико-социальную проблему Российского здравоохранения. В последние годы прослеживается среднегодовой прирост показателя заболеваемости алкоголизмом. Например, в 2005 г. среднероссийский показатель (включая алкогольные психозы) составил 1650,1 больных на 100 тыс. населения, или 1,7% от общей численности населения.

Наркотическая зависимость является проблемой не только российского общества, но и мирового масштаба в целом. Известно, что алкоголизм и наркомания приводят к развитию различной соматической патологии, что представляет одну из актуальных проблем практического здравоохранения, научных исследований и совершенствования организации медицинской помощи больным.

Неуклонный рост количества наркозависимых людей усугубляет качество жизни окружающих и демографическую ситуацию в связи с утратой трудоспособности, нарушением социализации в обществе и семейного благополучия. Масштабы и темпы распространения наркомании и алкоголизма в стране таковы, что ставят под вопрос физическое и моральное здоровье молодежи и будущее значительной ее части, социальную стабильность российского общества в уже ближайшей перспективе. Наркомания в России продолжает «молодеть».

По последним данным, более 60% наркозависимых составляет население в возрасте 16-30 лет и почти 20% - приходится на школьный возраст. В этой связи проблема профилактики наркотической зависимости, снижения спроса на алкоголь является весьма актуальной и сложной [1], поскольку в последние годы прослеживается раннее приобщение к ним [2].

Частота распространения наркотической зависимости независимо от гендерной принадлежности становится одной из актуальных проблем общества и здравоохранения в целом [1]. Известно, что по сравнению с мужчинами у женщин, страдающих наркотической зависимостью, имеются определенные особенности в мотивации первого употребления наркотиков и приобщения к ним, видах предпочитаемых наркотиков, скорости формирования основных симптомов и син-

дромов наркомании, тяжести медицинских и социальных последствий.

В последние годы достигнут существенный прогресс в разработке комплексных терапевтических программ, представляющих собой рациональное сочетание современной фармакотерапии и немедикаментозных методов, ускоряющих и повышающих качество и результативность проводимой терапии. Однако проблема своевременного выявления потребителей наркотических и психоактивных веществ и факторов, обуславливающих частоту распространения наркозависимости в современном обществе, представляет актуальность для совершенствования лечебно-диагностических, реабилитационных и профилактических мероприятий [3].

Снижение частоты распространения алкогольной и наркотической зависимости и чрезмерного употребления алкоголя и наркотиков можно добиться лишь посредством интеграции работы всех специалистов и заинтересованных служб и ведомств, а также общественных организаций и населения в целом [4-6]. Однако в Российской Федерации пассивность со стороны граждан, незаинтересованность работодателей и профсоюзов существенно сдерживают движение в данном направлении.

Целью исследования явилось установление причин приобщения к наркотикам и развития к ним патологической зависимости с учетом гендерной принадлежности.

Материал и методы

Материалом исследования явились данные социологического опроса и текущего наблюдения за больными с наркотической зависимостью, обратившимися за медицинской помощью к специалистам наркологического центра.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа заболеваемости наркоманией, социологического исследования и текущего наблюдения за наркозависимыми больными показали, что заболеваемость наркоманией в целом имеет тенденцию к снижению.

Структура заболеваемости наркоманией за анализируемый период времени практически не изменялась. В

Заболеваемость наркоманией в Российской Федерации по видам потребляемых наркотиков (на 100 тыс. населения)

Тип психоактивных веществ	Годы										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Опиоиды	47,2	40,6	16,1	12,9	12,3	14,8	16,7	18,4	16,2	15,3	14,6
Каннабиоиды	1,8	1,7	1,7	1,8	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4
Психостимуляторы	0,6	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,3

2010 г. большинство больных (86,6%) были выявлены с опийной зависимостью, 7,7% приходилось на больных с зависимостью, вызванной употреблением каннабиса, 0,8% — на больных с зависимостью от психостимуляторов и 4,9% — с зависимостью от других наркотиков и полинаркоманией. В целом динамика уровня заболеваемости наркоманией по РФ выглядит следующим образом: в 2000 г. лидирующее положение занимал Уральский федеральный округ (ФО) с показателем заболеваемости 83,3 на 100 тыс. населения. Далее ранги распределялись в следующей последовательности: Сибирский, Приволжский и Дальневосточный ФО — соответственно 75,8; 53,7; 53,6 на 100 тыс. населения.

К 2010 г. ситуация по первичной заболеваемости изменилась. Самые высокие показатели отмечались в Ямало-Ненецком автономном округе — 49,0 на 100 тыс. населения. Относительно высокие показатели заболеваемости (более 30 больных в расчете на 100 тыс. населения) наблюдались в следующих субъектах РФ: Мурманской области, Пермском крае, Курганской и Свердловской областях. Уровни заболеваемости наркоманией по видам потребляемых наркотиков представлены в таблице.

По данным социологического исследования, отягощенную наследственность по наркотической и алкогольной зависимости имели 7% больных. В общей популяции мужчин с наркотической зависимостью данную группу больных составили 10%, в женской — 4%. Отягощенность по наркотической зависимости имели 5% больных. В общей популяции женщин составили 6%, мужчин — 4%. Сочетанную зависимость по наркомании и алкоголизму имели 7% исследуемых. Отягощенный алкогольный и наркотический анамнез отсутствовал лишь у 43% больных, из них каждая вторая женщина и каждый третий мужчина. Средний возраст больных с учетом мужского и женского населения составил от 21 года до 30 лет (55%) (рис. 1.).

Известно, что женщины становятся наркоманками из-за влияния мужчин, употребляющих наркотики. Причиной приобщения к наркотикам чаще являлось желание быть в компании. Среди мужчин с этой позиции приобщились к наркотикам 48%, женщин — 32% (рис. 2). У части больных

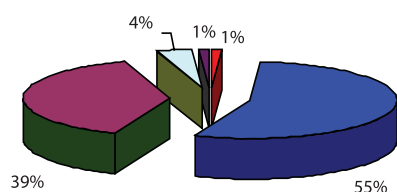


Рис. 1. Распределение пациентов с наркотической зависимостью по возрасту.

(24%) были наркозависимые члены семьи либо родственники и окружающие на работе. Каждая четвертая женщина и 22% мужчин приобщились к наркотикам из любопытства, реже — из желания испытать новые ощущения (11% женщин и 8% мужчин соответственно).

Результаты опроса показали, что первое приобщение к наркотическим веществам в исследуемой группе пациентов было с 9 лет. В общей сложности до достижения 16-летнего возраста приобщились к наркотикам до 36% пациентов. В более старших возрастных группах пристрастие к наркотическим веществам уменьшалось.

Возраст начала приобщения к наркотическим веществам свидетельствует о низкой информированности детского населения о патологическом воздействии наркотических веществ на различные системы органов и организм в целом, а также риске развития различной соматической патологии. Систематический прием наркотиков (преимущественно ежедневный) и увеличение их доз женщины также начинают под влиянием своих супругов, друзей или сексуальных партнеров. Женщины при получении наркотиков даже на начальных этапах наркотизации играют зависимую роль. Они редко сами покупают наркотики, в основном их снабжают мужчины.

В формировании наркотической зависимости у женщин особое значение имеют личностные характеристики и социальные факторы. Женщины часто начинают употреблять наркотики, чтобы преодолеть свою пассивность, зависимость и сравняться с мужчинами в различных аспектах жизни, поднять тонус и нивелировать низкую сексуальную привлекательность.

Мужчины - 8% - почувствовать «полноту ощущений» - Женщины - 14%

Мужчины - 22% - наличие наркоманов на работе, в семье, среди близких знакомых - Женщины - 14%

Мужчины - 22% - из интереса - Женщины - 28%

Мужчины - 48% - желание быть в компании - Женщины - 32%

Рис. 2. Распределение пациентов по причинам приобщения к наркотикам.

Между мужчинами и женщинами имеются различия и в видах предпочтительного наркотика. У женщин первыми препаратами, к которым они приобщаются, являются лекарственные средства, в первую очередь психотропные (барбитураты, транквилизаторы, антидепрессанты). В дальнейшем они переходят на употребление собственно наркотиков. Однако некоторые авторы считают, что различия в видах употребляемых наркотиков зависят и от возраста.

Наиболее высокая доля употребления героина у женщин, которые впервые приобщились к наркотикам в возрасте 19–20 лет, наиболее низкая — в возрасте 15 лет и ранее; в группе с поздним началом (после 26 лет) чаще, чем в других группах, встречается употребление седативных средств и стимуляторов. Вместе с тем у женщин чаще, чем у мужчин, с самого начала наркотизации преобладает комбинированный прием нескольких препаратов. Более чем 2/3 женщин сразу же после первого приобщения к наркотикам начинают комбинированный прием препаратов.

Длительность периода от первого приобщения до систематического приема наркотических веществ более чем у одной трети пациентов (у 42% женщин и 36% мужчин) составляла от 1 дня до 1 мес. У 30% мужчин и 24% женщин данный промежуток времени был в пределах от 1 до 11 мес. Практически у каждого пятого пациента (у 22% женщин и 20% мужчин) — от 1 до 2 лет. У остальной части пациентов средний интервал составил от 2 до 5 лет (у 10% женщин и 8% мужчин) и более лет (у 6% мужчин и 2% женщин).

Длительность систематического приема наркотических веществ у большинства пациентов составила от 3 до 5 лет (у 58% женщин и 54% мужчин). У 30% мужчин и 22% женщин этот период составил от 6 до 10 лет. Максимальный интервал — от 10 до 15 лет был у 8% мужчин и 6% женщин. Наименьший интервал — в пределах от 1 до 2 лет — у 14% женщин и 8% мужчин. Длительность систематического приема наркотических средств с учетом гендерных различий представлена на рис. 3.

В настоящее время отмечается рост наркологической зависимости среди женщин и резкое омоложение этого контингента, что настораживает специалистов и общество в отношении отрицательного влияния болезни не только на самих больных, но и на репродуктивную функцию.

У женщин в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами формирование наркологической зависимости происходит в течение первого года после начала приобщения к героину. Данный процесс объясняется тем, что у мужчин наблюдается более длительный период эпизодического употребления наркотиков, а женщины (обычно это их подруги или жены) сразу же вступают в мир, в котором употребление наркотиков является основным образом жизни.

Ремиссии у женщин наблюдаются значительно реже, чем у мужчин. Если у женщин ремиссии все же наступают, они значительно более продолжительны, чем у мужчин. К отказу от наркотиков у женщин чаще всего приводит соматическое неблагополучие, связанное с наркотизацией, а большей продолжительности ремиссий нередко способствует положительное влияние мужа или родителей. Иногда рецидивы возникают при наличии выраженного болевого синдрома, когда с помощью наркотика больные пытаются облегчить боль.

Выводы

1. Наркомания как заболевание чаще развивается у женщин. Причиной приобщения к наркотикам нередко яв-

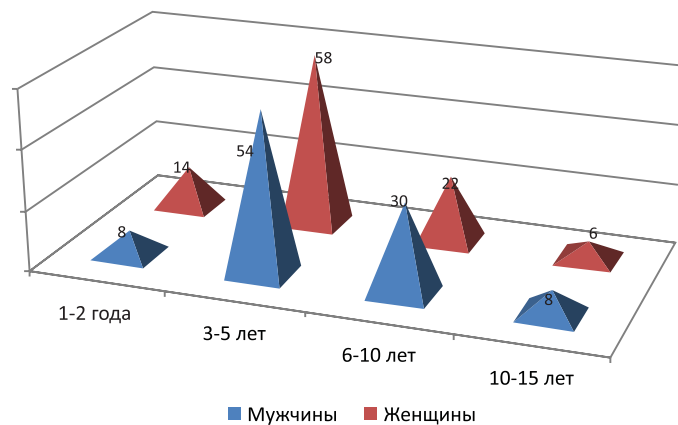


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от длительности систематического приема наркотических веществ (в %).

лялось желание быть включенным в компанию (у 48% мужчин и 32% женщин), у каждой четвертой женщины и 22% мужчин — любопытство и у 11% женщин и 8% мужчин — желание испытать новые ощущения.

2. Отягощенный алкогольный и наркотический анамнез не имели лишь 43% больных, из них каждая вторая женщина и каждый третий мужчина.

3. Длительность систематического приема наркотических веществ у большинства пациентов составила от 3 до 5 лет (у 58% женщин и 54% мужчин), максимальный интервал — от 10 до 15 лет (у 8% мужчин и 6% женщин), минимальный — от 1 до 2 лет (у 14% женщин и 8% мужчин).

4. До настоящего времени наркомания остается одной из значимых медико-социальных проблем, требующих внимания организаторов здравоохранения, наркологов, психологов и других специалистов.

Литература

1. Брюн А.Е. Наркологическое заболевание — результат накопления факторов риска в процессе психического развития. / А.Е. Брюн. // научно-популярный журнал «Независимость личности». 2009. № 2. — С. 3–9.
2. Шабанов П.Д. Социология наркотизма / Шабанов П.Д. // Основы наркологии. — СПб.: Издательство «Лань», 2002. С — 226–227.
3. Стрелец Н.В. Неотложные состояния в наркологии. / Н.В. Стрелец // Руководство по наркологии по редакции Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М., 2002 г. Том II. — С. 57–82.
4. Нужный В.П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации / В.П. Нужный, П.П. Огурцов // Руководство по наркологии по редакции Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М., 2002 г. Том II. — С. 83–93.
5. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И. и др. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. // Наркология. — 2009. — № 11 (95). — С. 24–31.
6. Сельцовский А.П. Обращение к читателям. / А.П. Сельцовский // научно-популярный журнал «Независимость личности». 2009. № 2. — С. 2.

Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности

А.В. Казакова, Л.Д. Соловова, О.И. Линева

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности персонализированного подхода к профилактике данного осложнения гестации в I триместре беременности. Для реализации поставленной цели нами проведено проспективное сравнительное обследование 80 беременных с ретрохориальной гематомой, поступивших на стационарное лечение с клиникой угрозы прерывания в сроке 6-13 нед беременности.

Все женщины были обследованы согласно отраслевым стандартам при данной патологии с учетом их коррекции на региональном уровне. Среди специальных методик обследования проводилось определение провоспалительных цитокинов (IL-2, 12, 18, TNFα).

Исходя из данных нашего исследования, установлено, что повышение уровня провоспалительных цитокинов до лечения может косвенно свидетельствовать об активности Th-1 у беременных с ретрохориальными гематомами, которые вследствие иммунного васкулита приводят к ампутации децидуальных сосудов с образованием ретрохориальной гематомы.

На основании иммунологических параметров и гистологического обследования подтверждена роль хронического персистирующего эндометрита в генезе данной патологии.

Доказана эффективность дидрогестерона в лечении данной патологии из-за его иммуномодулирующего действия.

Отмечено потенцирование противовоспалительных эффектов дидрогестерона и транексамовой кислоты в лечении ретрохориальной гематомы с дополнительным гемостатическим действием.

Таким образом, профилактика гестационных осложнений, таких как ретрохориальная гематома, с подбором корректирующей терапии, включающей дидрогестерон и транексамовую кислоту, способствует снижению в дальнейшем гестационных осложнений и более благоприятному перинатальному исходу.

Ключевые слова: профилактика гестационных осложнений, I триместр беременности.

The aim of the present study was to assess effectiveness of personalized approach to the prophylactics of gestation complications in the first trimester of pregnancy.

We have performed a prospective controlled trial. It comprised 80 pregnant women with retrochorial hematomas who were admitted to the hospital because of miscarriage threat at 6-13 weeks of their pregnancy.

All women were examined according to the accepted standards for the given pathology including specific peculiarities for their regions. Anti-inflammatory cytokine analysis (IL-2, 12, 18, TNFα) was done together with other special diagnostic methods.

Our findings have shown that increased levels of anti-inflammatory cytokines before treatment may indirectly indicate Th-1 activity in pregnant with retrochorial hematomas which due to immune vasculitis lead to the amputation of decidual vessels with formation of retrochorial hematomas.

Immunological parameters and histological findings confirm a definite role of persisting endometritis in genesis of this pathology.

Didrogesteron effectiveness for treating the discussed pathology due to its immunomodulating action has been confirmed as well.

A potentiative effect of didrogesteron and tranexam acid for treating retrochorial hematomas combined with an additional hemostatic effect has been proven in the study as well.

Thus, prophylactics of gestation complications such as retrochorial hematomas with a proper correcting therapy including didrogesteron and tranexam acid will promote decrease in gestation complications and better perinatal outcome.

Key words: prophylactics of gestation complications, pregnancy I trimester.

Основные задачи акушерства — создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранения ее здоровья и обеспечение рождения здорового потомства.

Высокая частота осложнений беременности, таких как гестоз, невынашивание, хроническая плацентарная недостаточность, а также наличие экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний приводят к осложненному течению родов и неблагоприятному исходу как для плода, так и для матери [1, 2]. Точкой приложения патологических воздействий является плацента. Морфофункциональные изменения в ней сопровождаются внутриутробной гипоксией, задержкой роста и развития плода, что является основной причиной перинатальных потерь, младенческой смертности и заболеваемости новорожденных [3].

Несмотря на огромное число работ, посвященных изучению плаценты и плацентарной недостаточности, антенатальные лечебные мероприятия, начинающиеся,

как правило, в III триместре беременности, оказываются малоэффективными, а зачастую и бесполезными.

В связи с этим в последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности — к I триместру, так как именно в этот период происходят формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности.

Одним из специфических патологических состояний, возникающих на ранней стадии беременности (обычно в I триместре) и играющих огромную роль в формировании плацентарной недостаточности, является ретрохориальная гематома.

Трудности медикаментозной коррекции субхорионических кровотечений, приводящих к нарушениям в системе мать—плацента—плод, обуславливают актуальность и клиническую значимость разработки профилак-

тических мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести данного осложнения беременности.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности персонализированного подхода к профилактике данного осложнения гестации в I триместре беременности.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами проведено проспективное сравнительное обследование 80 беременных с ретрохориальной гематомой, поступивших на стационарное лечение с клиническими симптомами угрозы прерывания в сроке 6-13 нед беременности. Средний возраст женщин составил $27,2 \pm 2,3$ года с индивидуальными колебаниями от 18 до 36 лет. Подавляющее большинство женщин (60%) были повторнобеременными. Все женщины отмечали высокий инфекционный индекс (детские инфекции, ОРВИ, грипп, тонзиллит и т.д.), тяжелых экстрагенитальных заболеваний не выявлено. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен перенесенными воспалительными заболеваниями (75%), нарушениями менструальной функции с установленной недостаточностью лютеиновой фазы цикла (51%), искусственными абортами (30%), привычным невынашиванием (22,5%). Все женщины были обследованы согласно отраслевым стандартам при данной патологии с учетом их коррекции на региональном уровне. Из общепринятых методик обследования проводилось определение провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, IL-18), фактора некроза опухолей α (TNF α).

Мы разделили женщин на 2 однородные группы по 40 человек.

Критериями включения в исследование были срок беременности от 6 до 13 нед; угрожающий выкидыш на момент включения в исследование, проявляющийся болями внизу живота и в пояснице, наличием ретрохориальной гематомы по данным УЗИ; жизнеспособный эмбрион; позитивный настрой на пролонгирование беременности.

Все беременные получали стандартную комплексную терапию с обязательным назначением ампициллина. Пациенткам 1-й группы был дополнительно назначен диогестерон по 20-40 мг до 16 нед беременности и транексамовая кислота по 250 мг 2-3 раза в сутки на 5-7 дней.

Результаты и обсуждение

При сравнительном детальном изучении анамнестических данных выяснилось, что предрасполагающими факторами риска у данной категории женщин явились недостаточность лютеиновой фазы цикла; высокий процент медицинских абортов в анамнезе; инфекции, передающиеся половым путем, а также отсутствие предгравидарной подготовки в 69% случаев и наличие IgG к вирусу герпеса и цитомегаловирусу в средних и высоких титрах (75%).

По данным литературы, активность большинства из вышеперечисленных патологических состояний обусловлена дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которые играют основную роль в реализации и поддержании воспаления. Провоспалительные цитокины играют основную роль в запуске и хронизации аутоиммунного воспаления, индуцируя продукцию медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе хронического эндометрита [6-8].

Таблица 1

Динамика изменения провоспалительных цитокинов

Показатель	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
TNF α	$\uparrow \uparrow^*$	$\uparrow \uparrow^*$	N*	$\uparrow$
IL - 2	$\uparrow \uparrow^*$	$\uparrow \uparrow^*$	N*	$\uparrow$
IL - 12	$\uparrow$	$\uparrow$	N	$\uparrow$
IL - 18	$\uparrow$	$\uparrow$	N	$\uparrow$

Примечание.*- различие статистически достоверно.

Изменение иммунного гомеостаза является ведущим фактором в структуре гестационных осложнений. При физиологической беременности происходит включение фетопротективных механизмов, активирующих иммунную систему в направлении синтеза цитокинов Th2-типа и оказывающих модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ. Сдвиг в сторону Th1-ответа является неблагоприятным для беременности и ведет к развитию различных гестационных осложнений [5].

В связи с этим мы изучили динамику изменения провоспалительных цитокинов в исследуемых группах (табл. 1).

Как видно из табл. 1, уровень провоспалительных цитокинов на момент поступления женщин в стационар был достоверно повышен во всех группах относительно нормы, что не исключает роль хронического персистирующего эндометрита в генезе данной патологии.

После лечения данный показатель стал достоверно ниже в 1-й группе женщин и имел тенденцию к снижению во 2-й группе обследуемых пациенток.

Уменьшение данного показателя после лечения может являться хорошим прогностическим признаком для пролонгирования беременности.

Изучение эхографических особенностей развития эмбриона и экстраэмбриональных структур позволило выявить маловодие, задержку роста эмбриона и малые размеры плодного яйца, а также наличие ретрохориальной гематомы, расположенной как нормально, так и супрацервикально, что также может отразиться на дальнейшем течении беременности и формировании плацентарной недостаточности.

В результате проведенного лечения (табл. 2) у 22 (73%) пациенток 2-й группы клинические проявления угрозы невынашивания купировались через 14 ± 2 дня,

Таблица 2

Клиническая эффективность лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа
Пролонгирование беременности	33 (92,25%)	40 (100%)
Выскабливание полости матки	—	7 (8,75%)*
Купирование клинической картины угрозы невынашивания, дни	$8 \pm 1,5$	$14 \pm 2^*$
Исчезновение субхориальной гематомы, дни	$21 \pm 2,6$	$32 \pm 3,4^*$

Примечание.*- различие с контролем статистически достоверно ($p < 0,05$).

ретрохориальная гематома исчезла через $32 \pm 3,4$ дня; в 7 наблюдениях в связи с прогрессированием процесса произведено выскабливание полости матки с гистологическим подтверждением хронического эндометрита.

У всех пациенток 1-й клинической группы, получавших дидрогестерон, транексамовую кислоту, клиническая картина угрозы невынашивания купировалась через $8 \pm 1,5$ дня, ретрохориальная гематома исчезла через $21 \pm 2,6$ дня, на момент последнего осмотра беременность прогрессировала и плод развивался нормально.

Заключение

Исходя из данных нашего исследования, установлено, что повышение уровня провоспалительных цитокинов до лечения может косвенно свидетельствовать об активности Th1 у беременных с ретрохориальными гематомами, которые вследствие иммунного васкулита приводят к ампутации децидуальных сосудов с образованием ретрохориальной гематомы.

На основании иммунологических параметров и гистологического обследования подтверждена роль хронического персистирующего эндометрита в генезе данной патологии.

Эффективность дидрогестерона в лечении данной патологии, доказанная в исследовании, обусловлена его иммуномодулирующим действием.

Отмечено потенцирование противовоспалительных эффектов дидрогестерона и транексамовой кислоты в лечении ретрохориальной гематомы с дополнительным гемостатическим действием.

Таким образом, профилактика гестационных осложнений, таких как ретрохориальная гематома, с подбором корректирующей терапии, включающей дидрогестерон

и транексамовую кислоту, способствует снижению в дальнейшем гестационных осложнений и более благоприятному перинатальному исходу.

Литература

1. Каштальян О.А., Пристром М.С. Комплексное изучение цитокинов, вариабельности ритма сердца у беременных женщин // Цитокины и воспаление. Москва, 2011. Т. 10. № 1. С. 41–45.
2. Петричук С. В., Шищенко В. М., Духова З. П. Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии / В сб.: «Митохондрии в патологии», Пуцино, 2001. С. 19–20.
3. Поляков С.Д., Петричук С.В. и др. // Междунар. науч.-практ. конф. «Экология и здоровье детей России». Смоленск, 2000. С. 74–75.
4. Тетруашивили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Рос. вестн. акуш. и гин. 1999; 3: 37–44.
5. Шищенко В.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных детей и детей раннего возраста.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988, 568 с.
6. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А. с др. Профилактика и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей (информационное письмо). М., 2006. 16 с.
7. Constant S.L., Bottomly K. Ann Rev Immunol. 1997; 15: 297–322.
8. Beer AE, Kwark JY. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago Medical School, 2000.

Синдром Веста (клиническое наблюдение)

Ю.Е. Садовская¹, И.С. Константинова², А.Л. Битова², Б.М. Блохин^{1,3}, Г.А. Клитвина¹

¹ФГБУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» УД Президента РФ,
²РБОО «Центр лечебной педагогики», ³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В статье представлен опыт работы с ребенком 6 лет с катастрофической формой эпилепсии детского возраста – синдромом Веста. Подтверждена возможность включения музыкальной терапии в комплексную программу лечения и ее эффективность. Первично улучшались параметры сенсорной интеграции и как следствие уровень двигательной, мануальной и адаптивной компетентности.

Ключевые слова: сенсорно-интегративный метод, сенсорная интеграция.

In the article the authors discuss their experience of treating a 6-year old child with a catastrophic form of epilepsy – Vesta syndrome. Musical therapy included into the complex treatment program has been confirmed to be effective. Primarily, parameters of sensor integration became better and, as a result, motor, manual and adaptive competence has improved as well.

Key words: sensor-integrative method, sensor integration.

Давно известно, что музыка оказывает терапевтическое воздействие в нейропедиатрии [1, 3, 10, 16]. В последние годы лечебные педагоги, психологи, дефектологи адаптировали использование музыки и звуков как терапию, и в настоящее время существует огромное разнообразие слуховых интервенционных техник. В Центре лечебной педагогики (ЦЛП) используется музыка как подготовка для терапевтических активностей на основе утверждения, что сенсорный сигнал, входящий через слуховую и вестибулярную системы, может успокаивать и организовывать детей, оказывает влияние на уровень активности, степень адаптации, помогает формировать необходимую мотивацию активности [2, 5, 11]. А. Tomatis убежден, что основная роль уха – функционировать как «интегратор», облегчая мозговую организацию на всех уровнях [18]. При эпилепсии использование музыкальной терапии дискуссионно, поэтому эпилепсия чаще не включена в список заболеваний/состояний, при которых рекомендуется использовать данный метод.

Цель исследования – поделиться опытом работы по включению музыкальной терапии в комбинации с другими методами сенсорной интеграции (СИ) в программу абилитации ребенка с симптоматическим синдромом Веста. Приводим описание клинического случая.

Пациент М., 6 лет, наблюдается в ЦЛП с 1 года 10 мес. Клинический диагноз: органическое поражение головного мозга, дисгенезия мозга, гипоплазия височных и лобных долей, червя мозжечка; атонически-астатический синдром, выраженная задержка психического и речевого развития, симптоматическая фокальная эпилепсия, частые приступы, резистентное течение; дисфункция сенсорной интеграции, эпилептически-регрессивный подтип аутистического спектра нарушений.

Anamnesis vitae: рожден от молодых здоровых родителей, первых своевременных родов с массой тела 3880, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов; прививка БЦЖ – в роддоме. На грудном вскармливании находился до 6 мес.

Anamnesis morbi: в 2-месячном возрасте – дебют приступов, серийные, многократные. Тип приступов: флексорные инфантильные спазмы, тонические, тонико-клонические, гемиконвульсивные. Частота приступов – до 20 серий в день. Неоднократно госпитализировался для подбора терапии и уточнения диагноза – синдром Веста симптоматический, резистентное течение, дисгенезия мозга, грубая задержка психомоторного развития.

Развивающие коррекционные абилитационные мероприятия не проводились в связи с резистентным течением эпилепсии. Начинали курс общего массажа, что приводило к учащению приступов, ухудшению поведения, эмоционального фона, дважды курс общего массажа врачи вынуждены были отменить.

При первичном осмотре – приступы ежедневные, частые; по семиологии – простые фокальные моторные (односторонние клонические подергивания конечностей; тонические позы, моргание, тонический поворот головы и глаз); кратковременные днем и во время ночного сна.

Неврологический статус – гипомимия лица, зрительно-моторная координация не сформирована, доступно медленное кратковременное прослеживание за предметом, саккадами, длительная зрительная фиксация на объекте отсутствует; реакция на звук – замирает, поиск источника звука отсутствует, голову не поворачивает, ограничение подвижности языка и губ, снижение глоточного и небного рефлексов, гиперсаливация. Мышечная диффузная гипотония больше выражена в проксимальных отделах, слабая околосуставная ко-контракция. Сухожильные рефлексы высокие, D=S, клонусы отсутствуют, непостоянные патологические пирамидные знаки. Контроль головы сформирован. Постуральный тонус снижен, снижены реакции баланса. Дотягивание за предметом затруднено, D > S, игрушки не удерживал. Самостоятельно мог перевернуться со спины на живот, выполнял редко; лежа на животе – снижена опора на руки, D > S; в позе сидя непродолжительно удерживал равновесие с опорой на руки D > S. Патологические синкинезии, асинергии незначительные. Экспрессивная речь отсутствовала. В контакт практически не вступал. Отчетливые дефициты тактильной, проприоцептивной и вестибулярной обработки, симптомы оральной, слуховой сенсорной защиты. Отмечен комплекс микроаномалий: высокое небо, неправильный рост зубов, диспластичные, низко расположенные ушные раковины и др. Поведение аутистическое, крайне редко проявлял самостоятельную активность (отчетливая недостаточность мотивации к движению) и поэтому не мог установить обратную связь с собственным телом. При оценке статуса акцент смещен на сенсомоторную компетентность в рамках теории СИ. Таким образом, у ребенка:

- развитие функциональных навыков крупной моторики соответствовало 4-му уровню, т.е. самопере-

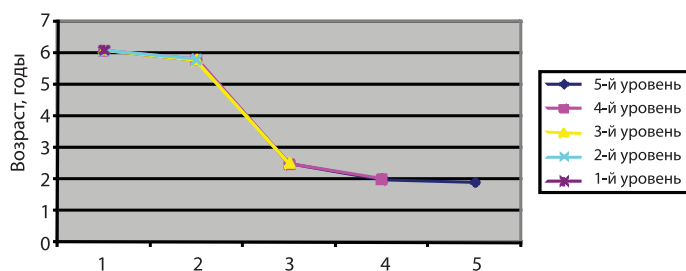


Рис. 1. Динамика функциональных навыков крупной моторики.

движение ограничено, стоит с поддержкой, проходит только 5 шагов с поддержкой [15] (рис. 1);

- выраженные дефициты сенсорной обработки (не сформированы даже первичные сенсорные системы, т.е. 1 уровень сенсорной интеграции), которые маскировались моторными дефицитами [5] (рис. 2);
- мануальная функциональная активность соответствовала 5-му уровню - не манипулирует объектами

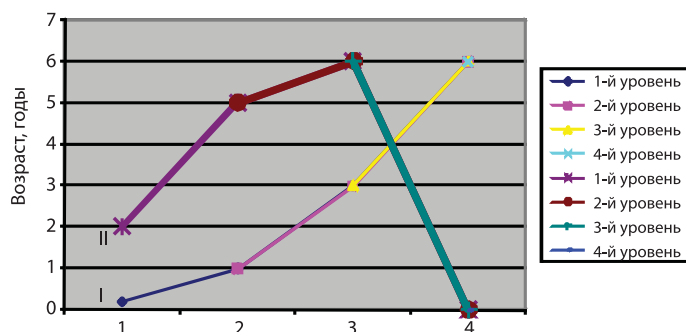


Рис. 2. Динамика уровней сенсорной интеграции. I - норматив формирования уровней сенсорной интеграции в возрастном аспекте; II - параметры пациента М.

ми и имеет значительные ограничения для выполнения даже простых операций [9] (рис. 3).

Данные дополнительных исследований

МРТ головного мозга — гипоплазия лобно-височных долей и червя мозжечка.

Консультация генетика — аномалия 15-й хромосомы. Кариотип 46XY. При генеалогическом анализе аналогичных случаев в семье не установлено. Родители ребенка здоровы. Наследственность: отец — аномалия 15-й хромосомы, практически здоров. *Консультация сурдолога* — слух сохранен.

В младенческом возрасте на ЭЭГ — гипсаритмия, грубоизмененный тип ЭЭГ с отсутствием основного ритма.

Клинические и биохимические анализы крови и мочи, аминокислотный спектр крови и мочи, гормональный спектр крови — без патологии.

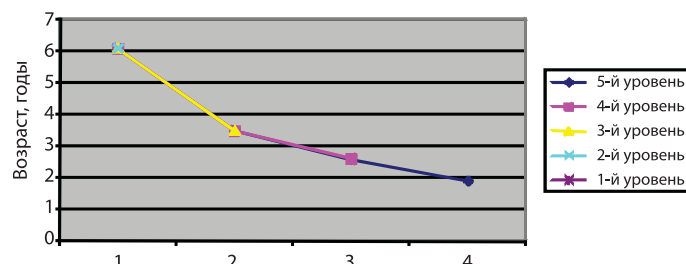


Рис. 3. Динамика развития мануальных навыков.

Наличие внутриутробных инфекций (токсоплазмоз, цитомегалия, герпес) исключено. УЗИ органов брюшной полости — органичной патологии не выявлено.

На ЭЭГ с 5-летнего возраста выявляется эпилептическая активность по типу «спайк-медленная волна» с признаками генерализации (затылочная, височная, лобная области). Также следует не забывать о сложности функциональной организации лобной доли, что определяет значительную вариабельность клинических проявлений.

Консультирован психологом — достаточно активен в освоении своих двигательных возможностей, медленно, но направленно движется к намеченной цели (встать, достать игрушку). Эмоциональные реакции адекватные, направленные (обида, которую он выражает, направлена на взрослого). На негативных эмоциях не фиксируется. Хорошо переносит близкий контакт, хотя взор фиксирует плохо. Данных, свидетельствующих об аффективном развитии по аутистическому варианту, нет. Консультация психиатра — в психическом статусе изменения по психоорганическому типу.

Была выдвинута гипотеза о ведущей роли в клинической картине синдрома сенсомоторных нарушений, в рамки которого укладывались и особенности аффективной сферы (снижение коммуникативной способности, мотивации к действиям) и речи, и своеобразие моторного паттерна. Предложен план реабилитации, где приоритетным был выбран метод СИ, в том числе музыкальная терапия, основные принципы которого представлены в таблице [5].

Терапия стимулирует и вовлекает ребенка в активность, насыщенную тактильными, вестибулярными и проприоцептивными ощущениями. Терапевтическая среда моделируется таким образом, чтобы пробудить у ребенка внутренний импульс к игре. Лечебный педагог тонко изучает и анализирует поведение и интересы ребенка, а затем создает игровую среду, в которой ребенок активно добивается достижимых целей [6]. Проницательное наблюдение за способностями ребенка обрабатывать сенсорную информацию во время игры является ключевым навыком лечебного педагога, владеющего методом СИ, и чертой, которая, отличает этот метод от других. Метод СИ уникален тем, что он скорее адресован подлежащим субстратам дисфункции, чем сегодняшним трудностям самим по себе.

При терапевтическом вмешательстве учитывались степень компенсации основного заболевания, а также этап медикаментозной терапии, на каком находится пациент. Особое внимание в работе с ребенком было уделено лечению положением, освоению новых поз и приемам фасилитации. Двигательная терапия выполнялась в рамках сенсомоторной активации с игровым подкреплением. Занятия проводились 3 раза в неделю индивидуально, с обязательным выполнением домашнего задания родителями.

В возрасте 2,2 года (через 4 нед занятий) отмечена положительная динамика — мальчик освоил много поз на полу, улучшилась опора на руки, стал удерживаться на вытянутых руках, правая рука стала включаться в двуручную деятельность и в опору; ребенок начал пытаться вставать на четвереньки; улучшилось дотягивание; стал переходить в боковую позу и появились редкие эпизоды самостоятельного перехода в позу сидя, улучшились реакции равновесия сидя. В манеже начал стоять у опоры (на передних отделах стоп), стало доступно постуральное выравнивание. Стал более активным и выносливым, более

Ключевые принципы метода СИ

Принцип	Описание
Сиюминутная проблема	Терапевт вовлекает ребенка в игру с достижимыми задачами, активность ребенка встречает определенные препятствия, но ребенок всегда успешен
Адаптивный ответ	В ответ на сиюминутную проблему ребенок адаптирует свое поведение, используя новые и эффективные стратегии, что позитивно влияет на нейроразвитие
Активное обучение/участие	Искусное формирование терапевтом задач, все еще игровых, сенсорно-обогащенная среда побуждают ребенка активно участвовать в игре; методы игры инкорпорируют новые и достигнутые способности (навыки), что увеличивает игровой репертуар навыков и обработки информации у ребенка
Направленность на ребенка	Терапевт постоянно исследует поведение ребенка и считывает его поведенческие паттерны, таким образом следуя инициативе ребенка. Терапевт использует паттерны ребенка для привлечения его к активности, обогащенной сенсорными впечатлениями

устойчивым эмоционально; улучшился контакт с родителями. Увеличился звуковой ряд — вокализации, слоги.

На разных этапах абилитации с применением метода СИ проводили постоянный подбор и коррекцию терапии. Индивидуальная музыкальная терапия была разрешена только при относительно стабильной клинической и электрофизиологической картине, после подготовительных групповых занятий. Параллельно с индивидуальной музыкальной терапией мальчик посещал занятия по игровой терапии, развитию двигательной сферы, занятия с дефектологом.

На момент начала музыкальной терапии мальчику было 2,6 года, он адаптировался в Центре, с удовольствием приходил на занятия к знакомым педагогам, но все еще проявлял очень небольшую активность даже в привычных, освоенных в привлекательных ситуациях. Индивидуальные музыкальные занятия сначала продолжались 10-15 мин, что было связано с высокой истощаемостью мальчика: он терял интерес к происходящему вокруг, становился беспокойным, раздражительным, плакал. Возраст 2,8 года — стал проявлять интерес к любимым музыкальным инструментам и терапевту и оставался активным в течение 30 мин. Он адаптировался в пространстве музыкального зала, у него появились любимые песни и игры.

Первые музыкальные занятия преследовали прежде всего диагностические цели: предлагая ребенку разные музыкальные инструменты, исполняя фрагменты детских песен, терапевт стремился определить, что привлекает или, напротив, пугает ребенка. Такая организация занятия, с одной стороны, позволяла мальчику участвовать в занятии пассивно, не включаясь в предлагаемую терапевтом деятельность, а с другой — создавала у него положительное отношение к новому занятию и новому взрослому. Возраст 2,9 года — стал проявлять собственную активность — тянулся к клавишам фортепиано, к детским музыкальным инструментам, демонстрировал радость от звучания любимой песни и т.д. Кроме этого, наблюдение за ребенком во время диагностических музыкальных занятий позволило заметить чрезмерно выраженную реакцию на определенные звуки: на первых занятиях он вздрагивал даже при тихих звуках фортепиано, резко нарастал мышечный тонус во всем теле. Опыт самостоятельной игры на этом инструменте позволил ребенку справляться с испугом и легче переносить эти звуки; информация о чувствительности мальчика к определенным звукам оказалась полезной для всех специалистов, вовлеченных в процесс абилитации.

Возраст 3 года — были поставлены следующие развивающие задачи: стимуляция двигательной и речевой активности, привлечение внимания к звукам музыкальных инструментов и голосу терапевта, формирование связи между инструментом и издаваемым им звуком и т.д. Расширение интересов мальчика позволило терапевту предлагать ему разнообразные музыкальные инструменты, каждый из которых предполагал определенный способ извлечения звука. Таким образом, была создана ситуация, в которой правила действия задает не взрослый, а сам предмет, привлекательный для ребенка, — при попытке действовать с инструментом неподходящим способом (например, водить рукой по корпусу гитары или бросать цимбалы на пол) ожидаемый звук не раздавался, и это являлось стимулом к новым попыткам добиться звука. Постепенно мальчик стал безошибочно выбирать правильное движение, соответствующее тому или иному инструменту, что сделало процесс игры на них еще более привлекательным. Часто игра на музыкальных инструментах требовала от мальчика использования обеих рук, что представляло для него определенную трудность, но в ситуации музыкального занятия удавалось создать необходимую для этого мотивацию.

Параллельно с расширением двигательных возможностей рос и интерес ребенка к разным музыкальным звукам. Так, если в начале терапии он лишь в некоторых случаях реагировал на определенные звуки (напрягался при звуках фортепиано, кратковременно смотрел на инструмент, на котором играл терапевт, если тот находился прямо перед ним), то постепенно реакции стали более разнообразными и возникали в ответ на большее количество звуков. Мальчик начал следить за звучащим музыкальным инструментом, а затем и находить его взглядом на расстоянии нескольких метров.

Одним из принципов проведения музыкальной терапии является повторяемость ситуации и репертуара [1, 2]. Слушая песни и пьесы, которые из раза в раз повторяются на каждом занятии, ребенок начал узнавать их и ждать определенной игры, связанной с той или иной музыкой, — некоторые мелодии вызывали выраженную радостную реакцию мальчика, и он с удовольствием включался в музыкальные игры, в которых от него требовалось посмотреть на определенный предмет, совершить простое движение или действие.

Мелодии, не связанные с любимыми играми, но бодрые, энергичные, веселые также привлекали ребенка. Если терапевт замечал, что мальчик пришел на занятие

усталый или расстроенный, то такие песни помогали поднять его психический тонус — после этого он мог активно заниматься не только на музыкальном, но также и на последующих занятиях.

В начале занятий речь была представлена редкими вокализациями, использовать их для общения мальчик не пытался. Была поставлена задача стимуляции произвольных вокализаций, для чего в репертуар были включены песни с простыми припевами-звукоподражаниями и длинными распевами. Через несколько занятий мальчик стал прислушиваться к пению и «подпевать» терапевту, сопровождая голосом те части песни, в которых требуются именно вокализации или слоги («ля-ля-ля», «а-а!» и др.). Во время исполнения терапевтом куплета (с трудными для произнесения словами) мальчик молча слушал пение. Если ребенок начинал вокализировать в то время, когда песня не звучала, терапевт подхватывал начатый им звук, и получался своеобразный невербальный диалог: терапевт повторял и долго тянул слоги и звуки за ребенком (они менялись или повторялись одни и те же).

Освоив простые пассивные виды деятельности, требующие от него слушания или зрительной фиксации инструмента, мальчик смог принимать участие и в более активных играх — он стал пытаться хлопать и топать. В этой игре использовались простые песни, содержащие предложение совершить соответствующие движения: «Ручки — хлоп!», «А где наши ножки?» и т.д. Сначала, пока мальчик не освоил движения игры, педагог, находящийся рядом, помогал ему, выполняя движения его руками и ногами, постепенно появилось подражание, ребенок стал топать и хлопать сам, подражая терапевту.

Возраст 3,8 года - после 8 мес регулярных занятий отмечалась положительная динамика в развитии эмоциональной, познавательной, двигательной сфер. Мальчик начал узнавать музыкального терапевта, между ними был установлен эмоциональный контакт, появились попытки взаимодействия, общения. Значительно увеличилось время глазного контакта. Ребенок стал проявлять значительно большую активность: он с удовольствием «играл» на любимых музыкальных инструментах, а на других занятиях более активно манипулировал и совершал необходимые действия с предметами. Расширился двигательный репертуар мальчика: он начал хлопать в ладоши, топать, покачиваться из стороны в сторону, сопровождая этими движениями соответствующие фрагменты песен. Отмечалось развитие взаимодействия рук, повысилась активность как левой, так и правой руки. В определенных ситуациях мы добивались от мальчика произвольных вокализаций — он «подпевал» терапевту или произносил слоги, чтобы попросить спеть ту или иную песню.

На других занятиях и дома также отмечалась положительная динамика: ребенок стал устойчиво определять направление источника звука и поворачивать в соответствующую сторону голову, фиксировать источник звука взглядом. Стал чаще и дольше смотреть в лицо знакомому взрослому (маме, папе, педагогу), включаться в эмоциональное взаимодействие — улыбаться в ответ на улыбку взрослого, подхватывать звук голоса. Собственные голосовые реакции стали более разнообразными, возникали чаще, мальчику доставляли удовольствие самостоятельные игры с голосом — он повторял один и тот же слог громко и тихо, радовался реакции взрослых на свой голос.

Медикаментозная терапия проводилась с момента дебюта эпилепсии, но обнаружена резистентность к большинству антиконвульсантов (ламиктал, конвулекс, финлепсин, клоназепам, топамакс), когда наблюдались аггравация приступов до развития эпилептических статусов, выраженные побочные действия препаратов. Пациент с 3-летнего возраста начал параллельно получать гомеопатическое лечение. В настоящее время пациент получает противосудорожное лечение: базовым препаратом остался депакин (33 мг/кг в сутки) и кеппра (65 мг/кг в сутки). Введение кеппры проводилось длительное время (4 мес) в виде замены клоназепама, что позволило значительно улучшить состояние ребенка: снизилась частота приступов до единичных 1-2 в день, иногда через день, в то же время уменьшилась вялость, эмоциональная лабильность, повышенная истощаемость. Депакин в средних терапевтических дозах оказался оптимальным препаратом для воздействия на агрессивные тенденции, так как дальнейшее увеличение суточной дозы вызывало значительную тромбоцитопению.

Поражение мозга у ребенка не имело прогрессирующего характера, однако как двигательные, так и сенсорные, поведенческие, речевые, познавательные расстройства подверглись существенной динамике по мере развития ребенка. Функциональные нарушения по мере их становления и развития проходили сложную динамику развития, что отражено на рис. 1, 2, 3.

Феномены псевдопрогредиентности были обусловлены нарастанием тяжести эпилептического синдрома, но после коррекции медикаментозной терапии занятия продолжались и развитие имело позитивный вектор формирования.

Ряд авторов относят таких пациентов к одному из подтипов аутистического спектра расстройств — эпилептико-регрессивный тип или «низкофункциональный аутизм», для которых характерны отчетливый дефицит телесных движений, трудности инициации движений рукой, отсутствие рецептивной речи [4], чаще у них проявляются отчетливая клиническая картина мутизма [19], затруднения в использовании речи для коммуникации [13], очень медленная обработка сенсорной информации [12]. Также отмечается, что сигналы от различных сенсорных каналов, смешиваясь, могут превращаться для таких детей в шум и вызывать у них дискомфорт, что выражается в крике или других поведенческих реакциях [7, 14, 17]. Такие дети вследствие атипичной сенсорной обработки отрицательно реагируют на воздействие, в рамках которого терапевт настойчиво пытается вовлечь ребенка в контакт — тактильный или глазной [20], методы, эффективные у высокофункциональных аутистов, у данной группы могут вызывать идиосинкразический ответ по типу боли и смятения. При проведении абилитации рекомендуют применять только один тип сенсорного воздействия, чтобы минимизировать раздражение и отказ [7, 20].

За период наблюдения и лечения (6 лет) достигнуто значительное урежение частоты приступов; в профиле нейроразвития — значительные достижения в двигательном (с 4-го уровня поднялся до 2-го уровня — ходит без вспомогательных приспособлений; ограничения ходьбы вне дома, а также при беге или подъеме по лестнице) и сенсорном функционировании (3-й уровень СИ), что позволило развивать речевой, познавательный и комму-

никативный векторы развития. В настоящее время ребенок обучается в школе 8-го типа, самостоятельно ходит, пользуется речью, навыки самообслуживания сформированы.

Наше наблюдение и работа с данным пациентом позволяют заключить, что использование метода СИ с включением музыкальной терапии при резистентном течении эпилепсии в сочетании с глобальной задержкой развития оказывает значительное положительное воздействие на процессы сенсорной интеграции и как следствие на профиль нейроразвития, социальную адаптацию и на само течение эпилепсии. Абилитацию следует проводить в содружестве специалистов.

Динамическое прослеживание закономерностей двигательного, сенсорного развития данной категории пациентов дает возможность не только прогнозировать формирование основных статико-моторных, речевых, коммуникативных, познавательных навыков, но и индивидуально планировать комплексные мероприятия по восстановительному, компенсаторному или адаптационному пути абилитации, решая тем самым вопрос экономической оптимизации всего абилитационного процесса.

Литература

1. Алвин Дж., Уорик Э. Музыкальная терапия для детей с аутизмом. — М.: Теревинф, 2004.
2. Ермолаев Д.В., Захарова И.Ю. Средовой подход в работе с детьми с нарушениями развития эмоциональной сферы // Особый ребенок. Исследования и опыт помощи. Вып. 5: науч.-практ. сб. — М.: Теревинф. 2006; с. 9-33.
3. Язык Г.В., Бомбардинова Е.П. Музыкотерапия в комплексной реабилитации недоношенных детей // Актуальные вопросы медико-социальной реабилитации. 2-я Всерос. научно-практ. конф. — май 1996. — М., 1997. с. 72-73.
4. Allen, D.A. & Rapin, I. Autistic children are also dysphasic. Naruse H. and Ornitz E.M. (Eds.) *Neurobiology of Autism*. — 1993. — Elsevier Science Publishers.
5. Ayres J. *Sensory integration and learning disorders*. — 1972. — Los Angeles: Western Psychological Services.
6. Bundy A., Lane S., Murray E. *Sensory integration: Theory and practice*. — 2002. — 2nd Ed. — Philadelphia, F.A.Davis.
7. Cesaroni, L., Garber M. *Exploring the experience of autism through first hand accounts* // *J. of Autism, and Developmental Disorders*, 1991. — 21. — P.303-312.
8. Dawson G., Watling R. *Research: Interventions to Facilitate Auditory, Visual, and Motor Integration in Autism: A Review of the Evidence* // *J Autism Dev Disord* - 2000. - №1. — P.87-141.
9. Eliasson A. C. et al. *The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability* // *Developmental Medicine and Child Neurology*. — 2006. — 48. — P.549-554.
10. Ferguson S., Voll K. *Burn pain and anxiety: The use of music relaxation during rehabilitation* // *J of Burn Care and Rehab*. — 2004. — 25. -№1. —P. 8-14.
11. Frick S., Hacker C. *Listening with the whole body*. — 2001. — Madison, WI.
12. Gillingham G. *Autism: Fragile Handle With Care*. *Future Education*. — 1995. — Arlington, Texas.
13. Joliffe T., Lakesdown R., Robinson C. *Autism, a personal account*. // *Communication*. — 1992.- 26. — №3. — P.12-19.
14. Painter K. *Autistic and writing close the gulf*. *USA Today Section D*, P.1, Nov., 1992.
15. Palisano R. et al. *Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy* // *Developmental Medicine and Child Neurology*. — 1997. — 39. — P.214-223.
16. Sacks O. *The power of music*. // *Brain: A J of Neurology*. — 2006. — 129. — P. 2528-2532.
17. Sands, S. and Ratey, J. J. *The concept of noise* // *Psychiatry*. 1986. — 49. — P. 290-297.
18. Thompson B., Andrews S. *An historical commentayr on physiological effects of music: Tomatis, Mozart and neuropsychology* // *Integrative Phisiological and Behavioral Science*. — 2000. — 35. — P.174-188.
19. Volkmar, R.R. C Cohen, D.J. 1989. *Disintegrative disorder or "Late Onset": autism* // *J of Child Psychiatry*, 30: 717-724.
20. Williams, D. 1993. *Personal communication*, Times Books, NY.

Расстройства дыхания во сне при болезнях нервной системы у детей и взрослых

М.Г. Полуэктов¹, Б.М. Блохин^{1,2}, Е.С. Тарасенко²

¹ФГБУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» УД Президента РФ,

²ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Расстройства дыхания во сне при патологии нервной системы у детей и взрослых отличаются разнообразием и требуют различных терапевтических подходов. Наиболее частой формой у взрослых является синдром обструктивного апноэ сна, эффективным методом лечения которого признан метод СИПАП-терапии. В детской популяции представленность расстройств дыхания во сне определяется возрастом и формой патологии, значительно чаще, чем у взрослых, встречаются центральные апноэ сна и гиповентиляционные синдромы, требующие применения лекарственных препаратов или прерывистой вентиляции положительным давлением воздуха.

Ключевые слова: апноэ во сне, расстройства дыхания во сне, сон.

Sleep breathing disorders in adults and children having problems with their nervous system are manifested with various forms and need various therapeutic approaches. In adults the most frequent form is obstructive apnoe syndrome. CPAP therapy has been considered to be the most effective technique. In children, sleep breathing impairments depend of pathology forms and child's age. In this group central apnoe sleep and hypoventilation syndromes are met more frequently than in adults. This pathology should be treated with pharmacopreparations and intermittent ventilation with positive air pressure.

Key words: apnoe sleep, sleep disorders.

Расстройства дыхания во сне (РДВС) представляют собой гетерогенную группу клинических синдромов, формирующихся при возникновении во время сна определенных феноменов нарушений дыхательного рисунка, частоты его или глубины.

В норме у человека с переходом в состояние медленного сна дыхание становится более поверхностным, дыхательный объем уменьшается в 2 раза. В отношении ритмичности дыхательного рисунка медленный сон делится на нестабильную и стабильную части. Нестабильная часть представлена 1-й и частью 2-й стадии медленного сна, при этом дыхательный паттерн еще не установился, у совершенно здоровых людей в этот период сна могут возникать эпизоды апноэ (периоды полного прекращения дыхания) или гипопноэ (периоды значительно, более чем на 50%, уменьшения дыхательного потока воздуха). Эти эпизоды могут длиться до 40 с и сопровождаться значительным снижением уровня насыщения крови кислородом (сатурации). В этот период сна регистрируются даже патологические типы дыхания вида дыхания Чейна-Стокса (с постепенным увеличением, а затем уменьшением амплитуды колебаний дыхательного потока) и Биота (с постепенным уменьшением амплитуды дыханий, а затем, после эпизода апноэ, резким увеличением). Большинство эпизодов апноэ и гипопноэ в этот период носят центральный характер, при этом несколько дыхательных движений «выпадает» и какое-то время не регистрируются ни дыхательный поток, ни движения грудной и брюшной стенок. Однако встречаются расстройства дыхания и обструктивного характера, когда вследствие закрытия или значительного сужения на уровне верхних дыхательных путей во время вдоха ороназальный дыхательный поток почти не регистрируется, а дыхательные движения сохраняются даже с большей степенью выраженности. Развитие вышеописанных расстройств дыхания в нестабильной части медленного сна связывают с частыми кратковременными переходами из одной поверхностной стадии сна в другую или даже возвращением на уровень бодрствования. При этом установочная точка (уровень CO_2 крови, на который в конкретной стадии сна ориентиру-

ется система регуляции дыхания) постоянно изменяется, вызывая несоответствующую необходимой коррекцию глубины и ритмичности дыхательных движений, вплоть до развития патологических типов дыхания. С наступлением стабильной части (часть 2-й, 3-я и 4-я медленного сна) дыхание становится ровным и не изменяется, вплоть до первого эпизода быстрого сна, завершающего каждый полтора-часовой цикл сна. В быстром сне дыхательный рисунок становится нерегулярным, с резкими перепадами амплитуды, апноэ преимущественно центрального характера в фазической части быстрого сна и вновь ровным — в тонической. Таким образом, даже у здоровых людей во время сна отмечаются различные эпизоды РДВС [8].

Различные клинические симптомокомплексы РДВС формируются тогда, когда число эпизодов РДВС становится значительным, превосходя определенные нормативные значения. Эти пороги были установлены на основании исследований, проводившихся в 70-е годы прошлого столетия группой С. Guilleminault для взрослых и С. Marcus в 1992 г. для детей. Для взрослых нормальным считается менее 5 эпизодов апноэ или гипопноэ продолжительностью 10 с и более, для детей — менее 1 эпизода в час. При этом для центральных апноэ младенцев допустима продолжительность до 20 с, чтобы считать их еще относящимися к норме. Наличие гиповентиляции во время сна подтверждается, если в течение 30% времени сна уровень сатурации находился ниже 90% или же pCO_2 артериальной крови ночью было выше 45 мм рт. ст. [1, 2].

К РДВС относят следующие группы клинических синдромов: синдромы обструктивного апноэ сна (СОАС), синдромы центрального апноэ сна (СЦАС) и синдромы альвеолярной гиповентиляции во сне (САГС). Из этих нарушений наиболее часто встречается СОАС — 3% в общей популяции среди взрослых и 2% в детской и СЦАС (7-10% взрослых больных, проходящих обследование по поводу апноэ во сне, и 2% доношенных новорожденных). Гиповентиляционные синдромы во время сна первичного и вторичного характера выявляются в специфических группах пациентов с нервно-мышечными заболеваниями и болезнями органов дыхания [1, 2].

Синдром обструктивного апноэ сна детей (СОАС детей) характеризуется множественными эпизодами обструкции на уровне верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, часто сопровождающимися эпизодами десатураций. Среди клинических проявлений синдрома преобладают храп и замечаемые окружающими остановки дыхания во сне. Дети не так часто, как взрослые с СОАС, просыпаются по ночам от эпизодов обструкции, обычно не предъявляют жалоб на сонливость днем. Аналогом избыточной дневной сонливости, особенно у детей дошкольного возраста, выступает гиперактивность, неуправляемое поведение. Часто в этом случае ставят диагноз дефицита внимания с гиперактивностью. Во время сна с периодами обструкции у детей визуально отмечаются необычные феномены — задняя гиперфлексия шеи для облегчения дыхания и парадоксальное втяжение грудной клетки во время эпизодов неэффективных дыхательных усилий. Характерным клиническим симптомом СОАС детей являются избыточная потливость во время сна и частые случаи ночного энуреза [2, 14].

Показано, что наличие СОАС у ребенка существенно влияет на темпы его физического и психического развития. Такие дети медленнее набирают массу тела (показано снижение секреции инсулиноподобного фактора роста), хуже успевают в учебных заведениях. Наличие обструктивных апноэ во сне приводит к повышению системного артериального давления и даже к развитию легочного сердца.

В диагностике СОАС детей главная роль отводится полисомнографическому исследованию, позволяющему подсчитать количество эпизодов обструктивных апноэ и гипопноэ. Диагноз подтверждается, если их оказывается 1 и более эпизодов в час и при этом имеются какие-либо из перечисленных клинических симптомов.

Среди причин развития обструктивных апноэ сна у детей в первую очередь называют аденоидно-tonsиллярную гипертрофию. Наблюдающееся у часто болеющих детей разрастание лимфоидной ткани глоточного кольца приводит к значительному сужению просвета верхних дыхательных путей на уровне носовой и ротовой полости. Более редкой, чем у взрослых людей, причиной СОАС в детском возрасте является ожирение.

Различного рода генетические аномалии и аномалии развития челюстно-лицевой области сопровождаются развитием обструктивных апноэ сна, начиная с раннего детского возраста. При болезни Дауна причиной развития обструктивных апноэ сна является макроглоссия, при синдроме Крузона — маленькая верхняя челюсть, синдроме Тричера-Коллинза — мандибулярная гипоплазия. С первых дней жизни СОАС обнаруживается у детей с синдромом Пьера Робена в связи с мандибулярной гипоплазией и глоссоптозом. Для оценки степени сужения верхних дыхательных путей у детей предложено использовать шкалу Mallampati, изначально разработанную для оценки сложности трахеальной интубации [9].

Неврологическая патология у детей может являться причиной развития расстройств дыхания во сне. Миопатии и амиотрофии, проявляющиеся с первых лет жизни, чаще являются причиной развития не обструктивных, а гиповентиляционных нарушений во время сна. Однако в одном из исследований авторы отмечали, что расстройства обструктивного характера при миодистрофии Дюшенна развивались в первой декаде жизни, а ночная

гиповентиляция — уже во второй декаде [16]. Описаны многочисленные случаи СОАС у больных детским церебральным параличом, единичные наблюдения развития обструктивных апноэ во сне у детей с аномалией Киари, сочетающейся с гидроцефалией и spina bifida (в связи с вовлечением бульбарных мотонейронов) [13].

В лечении СОАС у детей основную роль играет своевременная, до развития осложнений в сердечно-сосудистой системе и в виде деформации лицевого скелета (аденоидальное лицо, высокое мягкое небо) аденоидотомия. Ее эффективность оценивают в 50-80%. При этом подчеркивается необходимость одновременного удаления и глоточных, и небных миндалин. Клиническая симптоматика СОАС после таких операций зачастую резко регрессирует: исчезает ночной энурез, потливость, ребенок становится спокойнее и жизнерадостнее.

При недостаточной эффективности этой операции прибегают к быстрому расширению верхней челюсти с помощью специальной пластины, которая вставляется под мягкое небо между коренными зубами и способствует расширению твердого неба, а с ним и основания носовых проходов, в поперечном направлении.

У детей с врожденными челюстно-лицевыми аномалиями эффективным признан метод дистракционной остеотомии, позволяющий увеличить в размере верхнюю или нижнюю челюсть, что приводит к нормализации числа обструктивных эпизодов во сне.

При невозможности или неэффективности применения указанных выше методик применяется вентиляция постоянным положительным давлением через носовую маску во время сна (СиПАП-терапия). Сущность метода заключается в том, что под определенным давлением в дыхательные пути пациента подается воздух, выполняющий роль своеобразной «пневматической шины», поддерживающей ВДП в открытом состоянии в течение всего сна. Перед сном на лицо ребенка надевают маску (чаще всего носовую, но есть и носоротовые варианты), воздух в которую доставляется по гибкому шлангу от портативного медицинского компрессора (аппарата СиПАП-терапии). При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода лечения крайне высока — ребенок начинает спать спокойнее, исчезают храп, потливость, необычные позы сна. Лечебное давление воздуха подбирается в условиях лаборатории сна. Критерием правильного подбора давления является уменьшение до нормальных значений числа эпизодов нарушений дыхания во сне во всех стадиях сна и в любом положении тела. Ребенок должен спать с прибором 5-7 ночей в неделю не менее 4 ч за ночь. В дальнейшем с интервалом один год повторяются полисомнографические исследования с целью оценки динамики СОАС. Непрерывный рост лицевого скелета у детей дает надежду на то, что по достижении определенного возраста можно будет прекратить использование прибора, так как дыхательные пути будут уже достаточно широкими. Однако добиться приверженности лечению у детей оказывается очень сложно, несмотря на отчеты некоторых лабораторий о 97% комплаентности [5]. В период с 1999 по 2010 г. на базе ФГУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» Управления делами Президента РФ нами было проведено 10 успешных подборов давления СиПАП у детей, однако только 2 пациента использовали прибор в течение более чем 3 мес.

Синдром обструктивного апноэ сна взрослых (СОАС взрослых, пиквикский синдром) по многим характеристикам существенно отличается от такового у детей. К частым проявлениям данного состояния относят громкий храп, замечаемые посторонними остановки дыхания во время сна, жалобы пациента на ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, утренние головные боли, ощущение «невыспанности» по утрам, дневную сонливость. Диагноз синдрома подтверждается, когда при полисомнографическом исследовании большая часть выявленных апноэ (а число эпизодов должно быть 5 и более за час сна) носит обструктивный характер. Следует отметить, что возможна постановка диагноза СОАС взрослых и в отсутствие клинических проявлений, только на основании данных полисомнографического исследования в том случае, когда число расстройств дыхания обструктивного характера превышает 15 эпизодов в час [2].

Причиной развития синдрома является сужение просвета ВДП или снижение их сопротивления коллапсу, вызываемое различными факторами. Наиболее часто, в 2/3 случаев СОАС взрослых ассоциирован с ожирением. При этом жировая ткань откладывается в латеральных парафарингеальных клетчаточных пространствах, инфильтрирует подслизистую основу стенок глотки, изменяет поперечное сечение просвета ВДП. Другие факторы, вызывающие СОАС, — это ЛОР-патология на уровне носо- или ротоглотки (искривление носовой перегородки, увеличение язычка и мягкого нёба, глоточных миндалин), вызванное эндокринопатиями сужение ВДП при акромегалии и гипотиреозе. Множественные обструктивные апноэ во сне могут развиваться на фоне приема алкоголя, барбитуратов, бензодиазепиновых снотворных препаратов, поэтому лицам с подозрением на наличие СОАС следует с осторожностью назначать седативные и снотворные средства [1].

Отдельно следует сказать об ассоциации СОАС взрослых с различными формами патологии нервной системы. Наиболее часто этот синдром выявляется при мозговых инсультах. В нашем исследовании, проводившемся на базе ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова (Москва), из 127 больных инсультами у 47% было подтверждено наличие обструктивного апноэ сна. По данным зарубежных авторов, например С. Bassetti, распространенность СОАС в популяции больных мозговыми инсультами колеблется от 50 до 70% [3]. Развитие обструктивных апноэ сна при этой форме патологии связывают как с непосредственным повреждением мотонейронов мышц, участвующих в поддержании просвета ВДП (при поражении ствола мозга), так и с нарушением их координированной деятельности при полушарных поражениях. Кроме того, большая роль отводится наличию возрастных изменений и сопутствующей патологии — ожирения, болезней дыхательных путей и системы кровообращения.

Другие заболевания нервной системы, сопровождающиеся поражением мотонейронов мышц, участвующих в процессах поддержания просвета ВДП во время сна, также могут сопровождаться эпизодами обструкции во время сна. Большое число случаев обструктивного апноэ сна было выявлено нами при бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди (4 случая из 12) и при такой форме болезни моторного нейрона, как прогрессирующий бульбарный паралич (5 случаев из 8). Описаны случаи СОАС у больных болезнью Паркинсона, болезнью Шая-

Дрейджера, при дистрофической миотонии. При этих формах патологии важная роль отводится нарушению координированной сократительной активности мышц-дилататоров ВДП в цикле вдоха-выдоха, когда недостаточная или запаздывающая активация этих мышц не позволяет подготовить ВДП к воздействию отрицательного давления вдыхаемого воздуха. Имеются единичные описания случаев обструктивных апноэ во сне при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, западный конский энцефалит, сирингомиелия, опухолевые и паранеопластические поражения центральной нервной системы, болезнь Альцгеймера, некоторых формах миопатий и миастении [1].

В лечении СОАС взрослых применяются этиотропный и патогенетические подходы. Рекомендуются пытаться устранить причину СОАС, если ее удастся выявить или предположить. Получены превосходные результаты в отношении уменьшения числа обструктивных апноэ во сне на фоне снижения избыточной массы тела диетическими или иными методами. В целом, по данным метаанализа R. Strobel и R. Rosen [15], при достижении снижения массы тела на 9–18% удавалось добиться уменьшения индекса апноэ-гипопноэ на 30–75%. Главной проблемой диетических методик снижения массы тела является возможность восстановления после окончания курса лечения ее исходного значения и, соответственно, возврата к тому же уровню дыхательных нарушений. Удачное этиотропное лечение неврологической патологии (насколько оно в принципе возможно) также может сопровождаться улучшением показателей дыхания во сне, как было, например, выявлено на фоне восстановления больных с мозговыми инсультами в работе О. Parra и соавт. [12].

Методом выбора в лечении СОАС взрослых в настоящее время является СИПАП-терапия. При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода лечения крайне высока — пациент практически сразу же ощущает исчезновение симптомов сонливости, утренних головных болей, перестает задыхаться и вставать в туалет ночью. С течением времени отмечаются положительные сдвиги лабораторных (уровни соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикоидов) и инструментальных (уровень артериального давления) показателей. Недостатком данного метода является его «поддерживающий», а не излечивающий характер — через несколько дней после прекращения использования прибора все симптомы и проявления СОАС возвращаются. Соответственно, пациенты должны использовать прибор в течение всей жизни с частотой 5–7 раз в неделю. Показано, что приверженность к данному виду лечения (комплаентность) составляет 75–80% [1].

Альтернативным вариантом лечения СОАС являются оперативные манипуляции, направленные на уменьшение количества мягких тканей в области носо- и ротоглотки. Наиболее распространенным вариантом является увулопалатофарингопластика, при которой удаляют язычок, часть мягкого нёба и нёбные миндалины. Такого рода операции малоэффективны при выраженном ожирении и тяжелой форме СОАС, по данным метаанализа М. Sohn снижения числа апноэ-гипопноэ наполовину удалось достичь лишь в 40–75% случаев операций [4].

К более редким методам лечения СОАС относят использование специальных ротовых приспособлений (репозиционеры), которые вставляются в рот пациента

перед сном и либо удерживают нижнюю челюсть в слегка выдвинутом положении (мандибулярные репозиционеры), либо позволяют языку высываться вперед при неплотно сомкнутых зубах (удерживатели языка), обеспечивая тем или другим способом увеличение заязычного дыхательного пространства. Подбор вида ротовых приспособлений требует квалифицированной ортодонтической помощи и нескольких полисомнографических исследований. Эффективность методики, по данным мета-анализа J.-M. Martinez-Gonzalez, составляет 60–90% [10]. Критики данного способа лечения опасаются возможности развития патологии височно-нижнечелюстного сустава при длительном применении репозиционеров, однако опубликованные в ортодонтических журналах данные не подтверждают эту позицию. Лекарственное лечение СОАС взрослых в настоящее время не применяется, за исключением возможности добавления психостимулянтов (модафинила) для коррекции остаточной сонливости на фоне применения СИПАП-терапии или репозиционеров. При легких формах СОАС, вызванных сезонными аллергическими ринитами, эффективны назальные кортикостероиды.

В структуру синдромов центрального апноэ сна входят следующие формы патологии: первичное центральное апноэ сна; дыхание Чейна-Стокса; высотное периодическое дыхание; центральное апноэ сна при приеме лекарственных препаратов или других веществ и первичное апноэ сна младенцев. Первые четыре категории РДВС встречаются почти исключительно у взрослых, последняя, соответственно названию, — у детей в определенном возрастном периоде. Высотное периодическое дыхание развивается при подъеме на высоту свыше 4000 м во время сна у здоровых людей с определенными особенностями хеморецепции, а центральным апноэ сна при приеме лекарственных препаратов подвержены лица, длительное время принимающие наркотические анальгетики или их заменители, поэтому в данной статье эти формы РДВС рассматриваться не будут.

Первичное апноэ сна младенцев характеризуется наличием центральных, обструктивных или смешанных апноэ и гипопноэ, сопровождающихся признаками физиологической недостаточности (гипоксией, брадикардией или необходимостью неотложного реанимационного пособия). Эта форма РДВС представляет собой прежде всего расстройство системы регуляции дыхания, связанное либо с проблемами развития (созревания) стволовых дыхательных центров (апноэ недоношенных), либо с наличием разного рода медицинских проблем, которые могут оказывать влияние на регуляцию дыхания (анемия, инфекции, метаболические нарушения, гастроэзофагеальный рефлюкс, применение лекарственных препаратов).

Представленность первичного апноэ сна младенцев в значительной степени определяется постконцепционным возрастом ребенка. У 25% недоношенных массой тела менее 2500 г имелось симптоматическое апноэ в неонатальный период. В возрасте 37 нед представленность этого синдрома оценивалась в 8%, а в возрасте 40 нед — только 2%. Течение синдрома первичного апноэ сна младенцев обычно доброкачественное — показатели дыхания во сне достигают нормальных значений обычно уже к 43-недельному возрасту (постконцепционному). Считается, что у детей с первичным апноэ сна

значительно увеличен риск развития очевидных жизнеугрожающих событий, когда возникает необходимость в реанимационном пособии. Ранее первичное апноэ сна рассматривалось как независимый фактор развития синдрома внезапной смерти младенцев, однако последними исследованиями эта ассоциация не была подтверждена.

Диагноз синдрома первичного апноэ сна младенцев ставится на основании результатов объективного исследования (полисомнографии или кардиореспираторного мониторинга во время сна), выявляющего наличие 1 и более эпизодов в час пролонгированных респираторных пауз в форме апноэ или гипопноэ продолжительностью 20 с и более. В зависимости от постконцепционного возраста выделяют две разновидности синдрома: апноэ недоношенных (для детей младше 37 нед) и апноэ младенцев (для детей в возрасте 37 нед и старше) [2].

Выбор метода лечения апноэ сна младенцев зависит от вероятного этиологического фактора и преимущественного вида расстройств дыхания во сне (центральные или обструктивные). При апноэ недоношенных, имеющих преимущественно центральный характер, препаратом выбора является кофеина цитрат в нагрузочной дозе 20 мг/кг перорально или внутривенно и затем в поддерживающей дозе 5 мг/кг ежедневно. Реже назначают теофиллин в нагрузочной дозе 5–6 мг/кг и поддерживающей дозе 2–6 мг/кг в сутки, разделенной на 2–3 приема. В качестве внутривенной формы теофиллина можно использовать эуфиллин в нагрузочной дозе 5–7 мг/кг и поддерживающей дозе 1,5–2 мг/кг каждые 6–8 ч внутривенно. Кофеин в меньшей степени вызывает расстройство сна, чем теофиллин. Показано, что применение кофеина при апноэ недоношенных снижает частоту случаев детского церебрального паралича (отношение шансов 0,58) и задержки психомоторного развития (отношение шансов 0,81) [11].

При наличии выраженной гипоксии во время сна при центральных апноэ недоношенных показана кислородотерапия.

При подозрении на наличие большого числа РДВС обструктивного характера при апноэ недоношенных применяют неинвазивную вентиляцию через носовую маску методом вентиляции постоянным положительным давлением воздуха (СИПАП-терапия) или вентиляцией прерывистым положительным давлением. Оба метода сопоставимы по эффективности.

У доношенных детей при преобладании расстройств дыхания центрального характера также используют кофеин или теофиллин в указанных дозах. Периодически проводится контроль эффективности лечения с помощью полисомнографии или кардиореспираторного мониторинга, возможность прекращения лечения обсуждается обычно после возраста 6 мес, когда риск развития синдрома внезапной смерти младенцев значительно снижается.

При апноэ младенцев более старшего возраста, когда в значительном числе случаев присутствуют апноэ и гипопноэ обструктивного характера, эффективной оказывается СИПАП-терапия через носовую или носоротовую маску. Давление СИПАП подбирается под контролем показателей сна и дыхания во сне, затем каждые 3–6 мес повторяется диагностическое полисомнографическое исследование для оценки возможности прекращения или изменения режима СИПАП-терапии [13].

Синдром первичного апноэ сна представляет собой очень редкую клиническую форму, при которой большинство из случающихся во время сна эпизодов расстройств дыхания (апноэ или гипопноэ) носят центральный характер. Этот синдром обычно проявляется в раннем детском возрасте и часто длительное время не диагностируется. В клинической картине у взрослых преобладают жалобы на инсомнию с частыми ночными пробуждениями, реже — на избыточную дневную сонливость и пробуждения с ощущением нехватки воздуха. Причиной развития множественных центральных РДВС считают нарушение функции центральных хеморецепторов — врожденное или приобретенное повышение их чувствительности, что по известному физиологическому механизму [8] приводит к усилению нестабильности регуляции дыхания в фазу медленного сна.

Описаны случаи первичного апноэ сна (почему-то по терминологии такие расстройства дыхания относят к первичным, хотя, несомненно, они развиваются при определенной форме неврологической патологии) при стволовых мозговых инсультах, болезни Паркинсона, болезни Шая-Дрейджера, диабетической автономной полинейропатии, семейной дизавтономии, синдроме Гийена-Барре.

При лечении первичного апноэ сна применяют ацетазоламид, кислородотерапию, теofilлин. Имеются единичные описания положительного эффекта СИПАП-терапии и применения снотворных препаратов (золпидема) [1, 2].

Дыхание Чейна-Стокса характеризуется периодами увеличения и снижения амплитуды дыхания, перемежающимися апноэ или гипопноэ. Многие пациенты не подозревают о наличии у них этого расстройства, так как не испытывают клинически выраженных симптомов. Если же они отмечают, то чаще это инсомния, дневная сонливость и пробуждения с ощущением нехватки воздуха. Особенностью данного РДВС является и то, что у пациентов с тяжелыми поражениями системы регуляции дыхания дыхание Чейна-Стокса может отмечаться даже в бодрствовании в ослабленном состоянии. Причиной развития дыхания Чейна-Стокса в медленном сне, так же как и в случае с первичными центральными апноэ, является нестабильность системы регуляции дыхания вследствие избыточной чувствительности центральных хеморецепторов к CO_2 . Такие изменения чувствительности могут развиваться при непосредственном поражении стволовых дыхательных центров при мозговом инсульте (10% больных), при увеличении времени кровотока при застойной сердечной недостаточности (25-40% больных) или иметь врожденный характер.

При лечении дыхания Чейна-Стокса используется, насколько это возможно, этиотропный подход — медикаментозная коррекция сердечной недостаточности. Показаны кислородотерапия и СИПАП-терапия. Положительное действие последнего метода связывают с уменьшением трансмурального давления и увеличением фракции выброса, отмечающимися на фоне вспомогательной вентиляции.

К синдромам альвеолярной гиповентиляции во сне Международная классификация расстройств сна относит идиопатическую необструктивную альвеолярную гиповентиляцию; синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции; гиповентиляцию/гипоксе-

мию во сне, связанную с паренхиматозной или сосудистой патологией легких; гиповентиляцию/гипоксемию во сне, связанную с обструкцией нижних дыхательных путей; гиповентиляцию/гипоксемию во сне, связанную с нервно-мышечными заболеваниями и патологией грудной клетки. К последствиям неврологического поражения системы регуляции дыхания можно отнести первые два и последний синдромы.

Идиопатическая необструктивная альвеолярная гиповентиляция характеризуется снижением уровня альвеолярной вентиляции во сне, сопровождающимся развитием десатурации при сохраненных механических свойствах легких. Альвеолярная гиповентиляция присутствует и во время бодрствования, но значительно большей выраженности достигает во время сна, в течение всех стадий медленного сна, уменьшаясь в быстром сне. В клинической картине синдрома преобладают жалобы на частые ночные пробуждения, неполноценный ночной сон и как следствие дневную сонливость. От синдромов центрального апноэ сна клиническую картину гиповентиляционных синдромов отличает очень частое наличие утренних головных болей гипоксического характера, описываемых как чувство тяжести в голове. Наиболее частой причиной развития нарушений дыхания в форме идиопатической центральной гиповентиляции считают наличие врожденного поражения центральных хеморецепторов. Приобретенные формы связывают с поражением хеморецепторов при полиомиелите или стволовом мозговом инсульте. Заболевание начинается в детском или подростковом возрасте и медленно прогрессирует. При длительном наличии этого синдрома описано развитие полицитемии, сердечных аритмий, легочного сердца и сердечной недостаточности. Диагностика этого синдрома осуществляется на основании данных полисомнографического исследования, выявляющего множественные эпизоды гиповентиляции (гипопноэ) продолжительностью более 10 с, ассоциированные с десатурациями и эпизодами активаций и бради- и тахикардии. В лечении синдрома идиопатической необструктивной альвеолярной гиповентиляции применяется ночная кислородотерапия, вентиляция с использованием экстракорпорального негативного давления или установка диафрагмального водителя ритма. При сочетании с эпизодами обструкции используется СИПАП-терапия через носовую маску. Описаны случаи нормализации дыхания во сне после хирургического удаления медуллярных глиом [2, 13].

Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции (синдром проклятия Ундины) представляет собой синдром гиповентиляции во время сна при наличии врожденного дефекта вегетативной дыхательной регуляции, сочетающегося с множественными аномалиями развития. Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции является очень редким расстройством. В опубликованном в 1999 г. обзоре упоминается только 180 описанных случаев этого заболевания во всем мире. Предположительная распространенность этого состояния 1 случай на 200 000 живых новорожденных. Дефектность вентиляции проявляется с первых дней жизни, в дневное время и особенно во время сна. Ассоциированными состояниями являются болезнь Гиршпрунга (в 16% случаев), вегетативная недостаточность, множественные ганглионевромы или ганглионейробластомы, нарушения глотания, нарушение функции

глазодвигательных нервов. Сочетание с этими расстройствами объясняют общим дефектом закладки кишечной трубки в период эмбриогенеза. У большинства больных с данным синдромом обнаруживается генетическая аномалия — мутация гена *RHOX2B*, ответственного за нейрональную дифференцировку и развитие вегетативной нервной системы. Описаны случаи более позднего начала заболевания, сочетающегося с гипоталамическими нарушениями, по-видимому, приобретенного характера [6].

Диагноз синдрома врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции подтверждается данными полисомнографии, выявляющей значительное ухудшение вентиляции во время сна, и наличием нарушений гипоксического и гиперкапнического вентиляторных ответов. В первые несколько месяцев после рождения больным требуется круглосуточная вспомогательная вентиляция, через 6-12 мес вентиляцию можно использовать только во время сна. Доказан положительный эффект установки диафрагмального водителя ритма.

Синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне, связанной с нервно-мышечными заболеваниями и патологией грудной клетки, является одной из наиболее распространенных форм гиповентиляционных синдромов и наиболее тесно ассоциирован с неврологической патологией. При различных заболеваниях, приводящих к нарушению функции диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц или же к изменению формы грудной клетки и легочных объемов, развивается недостаточность «дыхательной помпы», обеспечивающей проникновение достаточного количества воздуха в легкие и удаление из них соответствующих количеств углекислоты. Факторами, в еще большей степени компрометирующими дыхание при этой патологии, являются нарушение хеморецепции, сопутствующее некоторым формам нервно-мышечной патологии (миотоническая дистрофия), и часто развивающееся у таких больных ожирение.

Клиническими проявлениями синдрома являются нарушения ночного сна в форме инсомнии, пробуждений с ощущением нехватки воздуха, а также утренние головные боли, усталость и дневная сонливость. Ночное полисомнографическое исследование подтверждает диагноз, если более 30% времени сна сатурация составляет менее 90% и/или уровень pCO_2 в артериальной крови во время сна или сразу после утреннего пробуждения превышает 45 мм рт.ст. Показатели дыхания во сне значительно ухудшаются при переходе от медленного сна к быстрому [2].

В детском возрасте наиболее частыми причинами развития синдрома гиповентиляции/гипоксемии во сне являются врожденные и метаболические миопатии (немалиновая, митохондриальная по типу синдрома Кирнса-Сейра, мальтазная), спинальная амиотрофия 2-го типа. После перенесенного полиомиелита отмечается наличие ночной гиповентиляции, апноэ и гипопноэ обструктивного и центрального характера. При миодистрофии Дюшенна дыхательная недостаточность во время сна обычно проявляется на втором десятилетии жизни, требуя назначения вентиляторной поддержки. Показано, что своевременно назначенная вспомогательная вентиляция продлевает период активной жизни таких больных и позволяет уменьшить число госпитализаций. Момент назначения лечения предлагают устанавливать,

когда показатель FEV1 (объем форсированного выдоха за 1 с) оказывается ниже 40% от предполагаемого или же показатель IVC (жизненная емкость медленного вдоха) оказывается менее 60% от предполагаемого [7, 13].

У взрослых наиболее часто гиповентиляционный синдром во сне выявляется при миотонической дистрофии, миастении и болезни моторного нейрона (боковой амиотрофический склероз). В проведенном нами исследовании дыхания во сне у 343 больных с различными формами неврологической патологии диагноз этого синдрома был поставлен в 8 случаях (в 4 случаях имел место боковой амиотрофический склероз, в 1 — миодистрофия Дюшенна, в 1 — митохондриальная цитопатия, в 1 — мозговой инсульт и в 1 — диабетическая вегетативная полинейропатия). Описаны случаи гиповентиляции при синдроме Шермана, наследственной моторно-сенсорной полинейропатии типа Шарко-Мари-Тута.

Лечение синдрома гиповентиляции/гипоксемии во сне осуществляется методом неинвазивной прерывистой вентиляции положительным давлением воздуха через носовую маску (вентиляция двухуровневым положительным давлением воздуха, БайПАП терапия). При этой форме респираторной поддержки во время вдоха воздух подается под значительным положительным давлением (до 20 см вод. ст.), во время выдоха это давление минимизируется (до 4-6 см вод. ст.), что позволяет устранять гиповентиляционные и обструктивные проявления и облегчить работу дыхательных мышц. В дальнейшем возможно применение вентиляции и в круглосуточном режиме (при пост-полиосиндроме и миодистрофии Дюшенна). Для длительной вентиляции в домашних условиях у больных нервно-мышечными заболеваниями показана большая эффективность приборов-вентиляторов, нацеленных на поддержание дыхательного объема, по сравнению с приборами, ориентированными на поддержание уровня давления воздуха. В качестве дополнительных методов лечения используют кислородотерапию (при сочетании с патологией легких), психостимуляторы (модафинил) для преодоления остаточной дневной сонливости.

Можно сделать заключение, что патология дыхания во время сна при болезнях нервной системы у детей и взрослых отличается разнообразием и требует специфического подхода к диагностике и лечению, учитывающего преобладающий тип расстройств дыхания, возраст пациента и локализацию неврологического поражения.

Литература

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Bassetti C., Chervin R. Cerebrovascular diseases. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd edition. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000.
4. Cohn M. A. Surgical treatment in sleep apnea syndrome In: Fletcher E.C., editor. Abnormalities of Respiration During Sleep. Orlando: Grune and Stratton, 1986. P. 117-140.

И др. авторы.

Особенности течения и опыт противовирусной терапии хронического вирусного гепатита при дельта-инфекции

Н.И. Громова¹, И.В. Гордейчук², Т.В. Кожанова²,
К.К. Кюрегян², Л.Ю. Ильченко², М.И. Михайлов²

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,

²Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

С целью определения частоты выявления и особенностей течения дельта-инфекции у больных, находящихся на активном наблюдении в кабинете инфекционных заболеваний крупной поликлиники, 182 пациента с HBsAg в крови были обследованы на маркеры вируса гепатита D. Выявлено 16 (8,79%) пациентов с anti-HDV в сыворотке крови, что соответствует уровню заболеваемости дельта-инфекцией в неэндемичных регионах. В группе больных, коинфицированных HBV и HDV, активность воспалительных изменений в печени была достоверно выше, чем у моноинфицированных HBV. Выявлена достоверно более высокая частота формирования цирроза печени у больных с ХГВ+D по сравнению с таковой у больных ХГВ без дельта агента. 12 больных ХГВ+D получали противовирусную терапию препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов. Эффективность имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов низкая, вирусологический ответ на лечение имел место только на фоне неопределенно долго продолжающегося лечения больных ХГВ+D. После окончания лечения достигнутый эффект противовирусной терапии утрачивался в течение 4–12 нед.

Ключевые слова: вирус гепатита D, хроническая дельта-инфекция, лечение препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов.

To find out the incidence of delta-infection and peculiarities of its clinical picture in patients who have active follow-up in the infection room of a large polyclinic unit, 182 patients with HBsAg in blood were examined for markers of hepatitis D. Anti-HDV in blood serum was revealed in 16 (8.79%) patients what corresponds to the incidence of delta-infection in nonendemic regions. In patients, having HBV and HDV coinfection, inflammation changes in the liver were reliably higher than in patients monoinfected with HBV. Liver cirrhosis is met more frequently in patients with chronic hepatitis B (CHB) + D than in patients with CHB but without D agent. 12 patients with CHB +D had antiviral therapy with interferon preparations and nucleotide analogues. Currently available antiviral preparations have low effectiveness. Virological response in patients with CHB +D was seen only after their long-lasting treatment. After the course of treatment had been stopped, an obtained antiviral effect lasted only 4–12 weeks.

Key words: viral hepatitis D, chronic delta-infection, interferon preparations, nucleotide analogues.

В 1977 г. М. Rizzetto методом иммунофлуоресценции обнаружил антиген нового гепатотропного вируса, названного в дальнейшем вирусом гепатита D (HDV). Среди вирусов человека и животных HDV не имеет аналогов, филогенетически он близок вирусам растений – вириоидам, относится к древним формам жизни и занимает промежуточное положение между вирусами растений и животных [5].

HDV представляет собой сферическую частицу диаметром около 36 нм, это дефектный РНК-содержащий вирус, который отнесен в отдельную таксономическую группу — Deltavirus. Сердцевина вируса (нуклеокапсид) состоит из РНК (одноцепочечная с отрицательной полярностью, имеющая кольцевую форму) размером 1700 нуклеотидных оснований и дельта-антигена — HDAg. Наружную оболочку HDV образует поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV) — HBsAg.

Уникальный механизм репликации HDV RNA реализуется путем так называемого двойного повторяющегося цикла с участием клеточных ферментов и вируса-помощника (HBV). На основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной RNA HDV (различия между генотипами от 19 до 38%), по данным результатов секвенирования, в настоящее время выделяют 8 генотипов вируса и несколько его субтипов.

В Европе и Азии наиболее распространенным является HDV генотипа I–II, на территории России – HDV генотипа I. В США наиболее часто выявляются генотипы I, V, VI, VII [4], в Бразилии – генотип III HDV [7]. Различают Ia и Ib субтипы HDV. Ia-субтип HDV ассоциируется

с благоприятным течением дельта-инфекции в отличие от Ib-субтипа, обуславливающего более тяжелую клиническую картину заболевания.

В мире среди носителей HBsAg около 30 млн лиц инфицированы HDV. Несмотря на то что для развития дельта-инфекции необходимо присутствие HBsAg, ареалы распространения HDV не всегда совпадают с регионами, эндемичными для HBV-инфекции. Зонами высокой заболеваемости гепатитом D являются Южная Америка, Центральная Африка, Средний Восток и Средиземноморье. В России высокий уровень заболеваемости HDV-инфекцией регистрируется в Якутии и Тыве.

Коинфицирование или суперинфицирование HDV HBsAg-позитивных лиц существенно ухудшает прогноз заболевания в связи с его необычно высоким хроническим потенциалом. В случае присоединения HDV-инфекции быстро нарастает фиброз печени, а сроки формирования цирроза печени (ЦП) существенно сокращаются. По данным медицинской литературы, у 80% пациентов, инфицированных HDV, развивается ЦП [2,6].

Одновременное или последовательное заражение вирусами HBV и HDV обуславливает различия в клинической картине болезни. При коинфицировании HBV и HDV высока вероятность развития fulminantного гепатита и острой печеночной недостаточности, а хронический гепатит развивается в 15–30% случаев. Тогда как при суперинфицировании острая стадия заболевания протекает менее выражено, но хронизация процесса в печени имеет место у 70–80% больных. Ис-

следования, проведенные в регионах, эндемичных для дельта-инфекции (Италия, Венесуэла, страны Африки и др.), показали, что часть носителей HBsAg, у которых обнаруживались антитела к HDV, имеют нормальный уровень трансаминаз и других биохимических показателей. Эти данные позволяют считать, что дельта-гепатит характеризуется широким спектром клинических проявлений — не только быстро прогрессирующим хроническим поражением печени и фульминантным гепатитом, но и более «мягкими» формами заболевания, вплоть до бессимптомного носительства вируса и выздоровления. В Италии у 10% больных хроническим гепатитом B+D (ХГВ+D) не отмечается признаков прогрессирования заболевания [1, 6]. Однако М. Rizzetto и соавт. не исключают также возможность автономного инфицирования HDV [5]. Публикации, посвященные лечению хронической дельта-инфекции, немногочисленны в связи с ограниченностью эндемичных для данного заболевания территорий [8,9].

Цель исследования — изучение частоты инфицирования HDV HBsAg-позитивных пациентов, находящихся под наблюдением инфекциониста крупной поликлиники в неэндемичном регионе, определение исходов HBV- и HDV-инфекции при естественном течении заболевания, а также анализ эффективности противовирусной терапии больных с дельта-инфекцией.

Материалы и методы

Для определения частоты смешанной инфекции вирусами гепатитов В и D среди больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и носителей HBsAg 182 пациента с HBsAg в крови, состоящих на активном наблюдении в кабинете инфекционных заболеваний ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, были обследованы на маркеры HDV-инфекции.

Всем пациентам проводили мониторинг клинических и биохимических анализов крови, общего анализа мочи, определение альфа-фетопротеина, факторов свертывания, по показаниям — исследование крови на аутоантитела (антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям и гладкой мускулатуре).

Серологические (метод иммуноферментного анализа) и молекулярно-биологические исследования (ПЦР-диагностика и секвенирование) с целью определения маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С, D проводились в лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов ФБГУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова» РАМН (зав. лабораторией — канд. биол. наук К.К. Кюрегян) и в лаборатории молекулярной диагностики ЦНИИ эпидемиологии (зав. лабораторией — канд. мед. наук Г.А. Шипулин).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 48 больным с целью определения стадии фиброза и воспаления — биопсия или фиброэластометрия печени, а также исследование крови методом «фибротест» или «фиброметр».

Результаты и обсуждение

При обследовании 182 пациентов с HBsAg в крови выявлено 16 (8,79%) больных вирусным гепатитом B+D, из них у 3 больных в крови обнаружены anti-HDV в отсутствие HDV RNA. Полученная частота выявления

маркеров HDV-инфекции у больных с HBsAg в крови соответствует уровню заболеваемости в неэндемичных регионах.

В группе больных с HDV-инфекцией у 5 из 16 пациентов при наличии HBsAg и HDV RNA в крови не обнаружены HBV DNA, что свидетельствует о подавлении репликации HBV в этих случаях. У всех пациентов с HDV-инфекцией активность АЛТ была выше нормы, у 14 (87,5%) из них отмечалось повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), у 9 (56,3%) — повышение гамма-глобулиновой фракции белков крови, у 5 (31,3%) — повышение щелочной фосфатазы и альфа-фетопротеина. Результаты сравнительной оценки клинико-биохимических показателей больных ХГВ без дельта-агента и больных с ХГВ+D свидетельствуют о достоверно более высоком уровне активности воспаления в группе больных, коинфицированных вирусами HBV и HDV (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительная клинико-биохимическая характеристика и результаты УЗИ у больных ХГВ без дельта-агента и больных с ХГВ+D

Показатели	ХГВ без дельта-агента	ХГВ+D	Статистическая достоверность (p)
Число больных	166	16	—
Доля мужчин, %	63,9	81,3	—
Средний возраст, годы	47,5	45,2	—
Средняя длительность заболевания, годы	11,6	15,2	—
Слабость, %	27,7	62,5	<0,05
Диспепсические жалобы, %	35,5	62,5	<0,05
Повышение общего билирубина, %	21,7	50	<0,005
Средний общий билирубин, мкмоль/л	17,7	35,2	<0,005
Повышение АЛТ, %	33,7	100	<0,005
Средний уровень АЛТ, ЕД/л	66	144,6	<0,001
Повышение ГГТП, %	21,8	87,5	<0,001
Средний уровень ГГТП, ЕД/л	38,4	82,9	<0,0005
Повышение гамма-глобулинов, %	10,7	60	<0,001
Повышение альфа-фетопротеина, %	7,1	30,8	<0,05
Увеличение печени при УЗИ, %	13,3	43,8	<0,05
Увеличение селезенки при УЗИ, %	7,1	37,5	<0,05

Кроме того, у больных ХГВ+D уровень повышения АЛТ был выше, чем у больных ХГВ, у большинства из них (67%) активность АЛТ превышала норму в 2 раза и более, а у 1/5 части больных — в 6 раз и более. Тогда как среди пациентов с ХГВ у большинства больных (60%) уровень АЛТ был в норме (рис. 1).

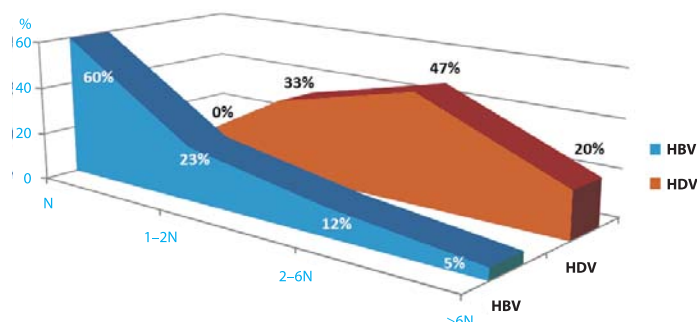


Рис. 1. Активность АЛТ у больных HBV- и HDV-инфекцией.

Развитие ЦП имело место у 11 (68,75%) из 16 больных ХГВ+D, умер 1 больной, у которого на фоне ЦП была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Вместе с тем в группе больных ХГВ без дельта-агента ЦП сформировался лишь у 6 (3,62%) пациентов, а ГЦК была обнаружена у 4 (2,41%) больных. Причем у одного из них отсутствовали признаки ЦП, что свидетельствует о необходимости настороженности к онкологическим заболеваниям печени при наблюдении за пациентами, инфицированными HBV. Эти наблюдения подтверждают возможность развития ГЦК у больных с HBV-инфекцией на стадии хронического гепатита и согласуются с данными медицинской литературы [3]. У 2 (1,21%) из 166 больных ХГВ без дельта-агента и так называемых носителей HBsAg произошла спонтанная сероконверсия HBsAg.

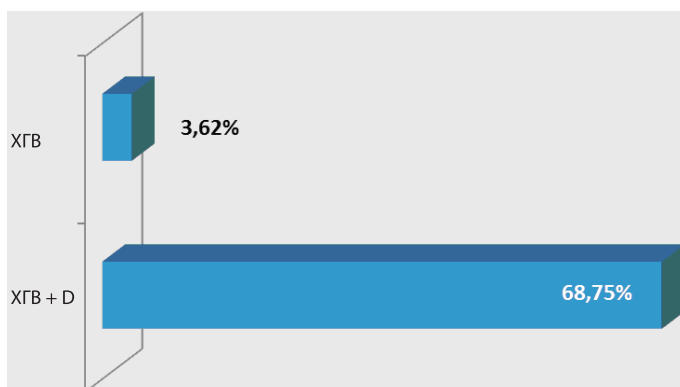


Рис. 2. Частота формирования цирроза печени у больных ХГВ и ХГВ+D.

Таким образом, при выделении в отдельную группу пациентов с сочетанным инфицированием вирусами гепатитов В и D становится очевидным, что у них частота формирования ЦП значительно выше, чем у больных ХГВ без дельта-агента, что хорошо видно на рис. 2.

Приводим клиническое наблюдение

Пациентка У., 1955 года рождения, наблюдалась по поводу носительства HBsAg с 1995 г. (рис. 3). Из эпидемиологического анамнеза было известно, что в 1978 г. во время родов в связи с маточным кровотечением больная получала переливание донорской крови, в 1992 г. перенесла операцию по поводу перелома костей голени. В 1995 г. в крови впервые был обнаружен HBsAg на фоне повышения уровня АЛТ в 2 раза выше нормы. При серологическом исследовании в крови определялись также anti-HBc IgG и anti-HBe. HBeAg, anti-HBs и anti-HBc IgM в крови не обнаружены.

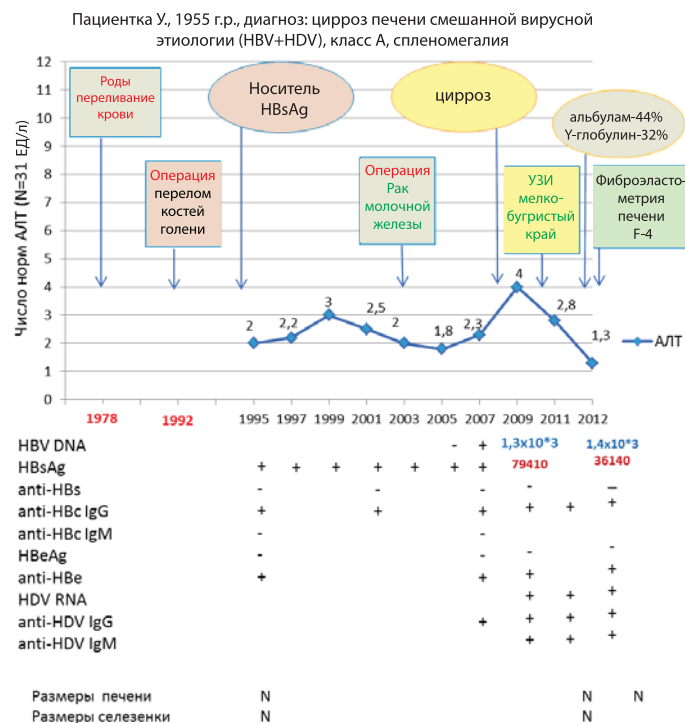


Рис. 3. Клинический пример развития цирроза печени у больной с ХГВ+D.

В 2003 г. пациентка была оперирована по поводу рака молочной железы, получила несколько курсов химиотерапии, затем в течение 5 лет с целью профилактики рецидива заболевания получала химиотерапевтические препараты. Сопутствующее заболевание - желчнокаменная болезнь.

В 2009 г. при осмотре больной обратили на себя внимание пальмарная эритема и наличие множества «сосудистых звездочек» на груди. Плотноватый край печени пальпировался на уровне реберной дуги, в глубине левого подреберья пальпировался плотноватый край селезенки. Пациентке впервые было проведено обследование на HDV-инфекцию, в результате которого обнаружены anti-HDV и HDV RNA, кроме того методом ПЦР (качественно) в крови обнаружена HBV DNA. Уровень АЛТ в 3-4 раза превышал норму, с 2010 г. стали регистрировать извращенный коэффициент де Ритиса, повышение сывороточного железа, гипоальбуминемию и повышение уровня гамма-глобулинов сыворотки. В последующем исследование HBV DNA количественным методом свидетельствовало о низком уровне вирусной нагрузки — от 670 до 1300 копий/мл. Количественное определение уровня HBsAg выявило колебания его величины от 79 410 до 36 140 МЕ/мл.

При фиброэластометрии печени в 2010-2011 гг. эластичность ее ткани составляла от 12,2 до 20,6 кПа, что соответствует фиброзу 3-4-й степени по METAVIR. При УЗИ органов брюшной полости в 2011 г. отмечалось увеличение селезенки, что в сочетании с клинико-лабораторными данными дало основание поставить диагноз цирроза печени смешанной вирусной этиологии (B+D), класс А по Чайлд-Пью.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует развитие цирроза печени у больной с ХГВ+D в течение 30 лет от предполагаемого срока инфицирования гепатотропными вирусами.

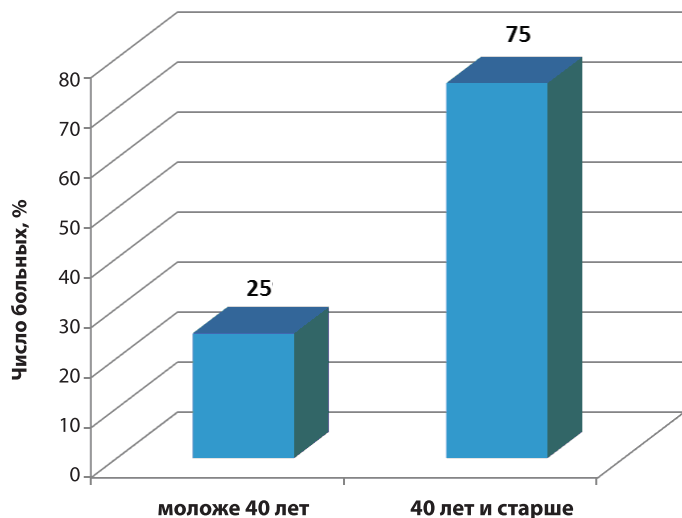


Рис. 4. Распределение больных ХГВ+D, получавших противовирусную терапию, по возрасту (n=12).

С целью оценки эффективности противовирусной терапии больных с HDV-инфекцией были проанализированы результаты лечения 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины), получавших препараты интерферона и аналоги нуклеоз(т)идов. Возраст наблюдаемых больных - от 22 до 69 лет (средний возраст 50,25 года, стандартное отклонение 14,05 года), распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от возраста представлено на рис. 4.

По данным анамнеза и медицинской документации предположительно определена средняя длительность заболевания больных ХГВ+D 15,58 ($\pm 8,64$) года, длительность наблюдения за ними составила 8,33 года (стандартное отклонение 5,88 года).

Клинические проявления заболевания у 7 из 12 больных включали в себя астенический синдром и диспепсические явления, а также боли в правой половине живота и эпигастральной области у 2 пациентов. У половины больных ХГВ+D размеры печени и селезенки были увеличены. У 7 из 12 пациентов уровень билирубина был выше нормы (в среднем 21,66 мкмоль/л), у всех больных активность АЛТ была повышена и колебалась от 48 до 378 ЕД/л (средняя активность АЛТ 140,13 ЕД/л, стандартное отклонение 111,86 ЕД/л) (рис. 5).

У 9 из 12 больных отмечалось повышение уровня ГГТП, средняя активность ГГТП - 92,92 $\pm$ 63,6 ЕД/л. У

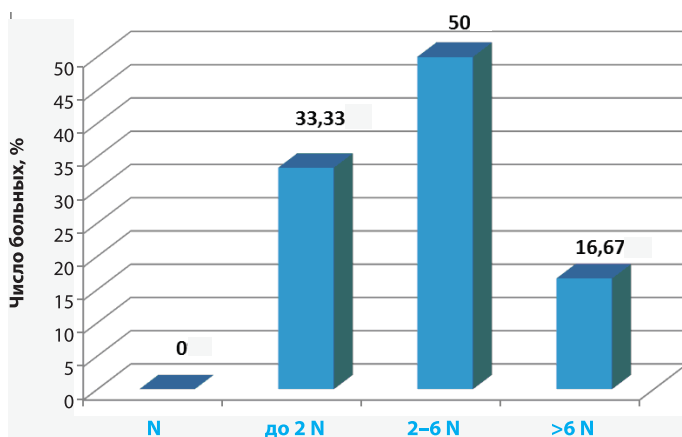


Рис. 5. Распределение больных ХГВ+D в зависимости от активности АЛТ (n=12).

половины пациентов исследуемой группы имело место снижение уровня альбумина и повышение гамма-глобулиновой фракции белков крови, у 4 больных - повышение альфа-фетопротейна. При биопсии и фиброэластометрии печени у 6 пациентов выявлен фиброз 4 балла, у одного - 3 балла, у остальных 5 больных - 1-2 балла.

У всех пациентов в крови обнаружены RNA HDV, anti-HDV IgG, HBsAg, у 8 (66,67%) из 12 больных были выявлены anti-HDV IgM. У 3 пациентов исследуемой группы с наличием HBsAg и RNA HDV в крови DNA HBV не обнаружены.

Таким образом, у 6 из 12 больных клиническая картина заболевания, данные лабораторного и инструментального обследования служили основанием для диагноза ЦП смешанной вирусной этиологии (B+D), класс A по Чайлд-Пью. Выраженность клинических проявлений заболевания требовала проведения комплексной противовирусной, синдромологической и симптоматической терапии.

Противовирусная терапия пациентов исследуемой группы включала в себя монотерапию препаратами интерферона у 1 больного, комбинированную терапию препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов у 5 пациентов и монотерапию аналогами нуклеоз(т)идов у 6 больных. Применялись препараты интерферона - интрон А по 5 млн ЕД подкожно через день, пегинтрон 1,5 мкг на 1 кг массы тела в неделю подкожно (MSD, США), пегасис 180 мкг в неделю подкожно (Roche, Швейцария), а также аналоги нуклеоз(т)идов - ламивудин (зеффикс), энтекавир (бараклуд). Лечение закончено у 5 из 12 больных, остальные пациенты продолжают получать противовирусную терапию. Длительность противовирусной терапии составила от 12 нед у пациента, начавшего лечение в 2012 г., до 312 нед у больного, получающего ламивудин (зеффикс) с 2006 г. Средняя продолжительность противовирусной терапии в исследуемой группе 81,75 нед (стандартное отклонение 93,79 нед).

Вирусологический ответ (ВО) на фоне лечения больных ХГВ+D оценивался на основании снижения до неопределяемого уровня HDV RNA и HBV DNA (в случае, если HBV DNA обнаруживалась до лечения) с учетом динамики активности трансаминаз. В исследуемой группе пациентов снижение HDV RNA до неопределяемого уровня на фоне лечения произошло лишь у 3 (25%) из 12 больных, однако устойчивый ВО (УВО) после окончания лечения не получен ни у одного из пациентов, закончивших противовирусную терапию.

HBV DNA на фоне лечения снизилась до неопределяемого уровня у всех 9 больных, у которых она обнаруживалась до начала противовирусной терапии. Однако у 4 больных из 5 закончивших лечение HBV DNA вновь стала выявляться в крови через 4-12 нед после окончания противовирусной терапии; у 1 из 5 пациентов исходно и после лечения HBV DNA в крови не обнаруживалась (табл. 2).

Обращает на себя внимание развитие у больных ХГВ+D, получающих пегилированные препараты интерферона, стойких признаков цитолиза с повышением активности трансаминаз на протяжении всего периода лечения, после отмены противовирусной терапии эти явления подвергались обратному развитию.

Таблица 2

Эффективность лечения больных ХГВ+D (n=12)

Возбудители заболевания	ВО на фоне противовирусной терапии	УВО после окончания противовирусной терапии
РНК HDV	3 (25%)	0 (0%)
ДНК HBV	9 (100%)	0 (0%)

У 4 больных исследуемой группы было проведено количественное определение уровня HBsAg до начала противовирусной терапии, во время лечения и после его окончания. Во всех случаях отмечено снижение уровня HBsAg во время лечения и его восстановление после отмены противовирусных препаратов.

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о низкой эффективности имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов, ВО имеет место только на фоне неопределенно долго продолжающегося лечения больных ХГВ+D. После окончания лечения достигнутый эффект утрачивается в течение 4–12 нед.

Низкая эффективность лечения больных с ХГВ+D в исследуемой группе может быть обусловлена как низкой противовирусной активностью лекарственных препаратов, так и возрастом пациентов (преимущественно старше 40 лет), длительностью заболевания (более 10 лет) и наличием продвинутой стадии фиброза у больных наблюдаемой группы. Это указывает на важность своевременной диагностики ХГВ+D до формирования

необратимых изменений в печени и необходимость проведения противовирусной терапии в более ранние сроки заболевания с целью повышения ее эффективности.

Литература

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство / Пер. с нем. — М.: Медицина, 1999 — 432 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
3. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
4. Foupouapouognigni Y., Noah D., Sartre M. et al. High prevalence and predominance of hepatitis delta virus genotype 1 infection in Cameroon // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol. 49. — P. 1162–1164.
5. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani J. Hepatitis delta virus as a global health problem. // *Vaccine* 1990; 8(3): 10–14.
6. Smedile A., Ciancio A., Rizzetto M. Hepatitis D. In: Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology: Hepatitis Delta Virus*. Washington, DC: ASM Press; 2002, P. 1227–1240.
7. Viana S., Parana R., Celia R. et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — Vol. 73. — P. 808–814.
8. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // *NEJM*. 2011. Vol. 364. P. 322–331.
9. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H. et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis // *J. Viral. Hepat.* 2010. Vol. 17. P. 749–756.

Оценка риска рака предстательной железы с использованием различных калькуляторов

Е.В. Дарий¹, Т.Н. Гарманова², Д.А. Бедретдинова²

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,

²ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В исследовании оценена информативность применения калькуляторов European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) и Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) для уточнения степени риска рака предстательной железы (РПЖ) и определения показаний к биопсии предстательной железы. Ретроспективно анализировались данные обследования 109 пациентов в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст $62 \pm 7,8$ года), у которых был выявлен повышенный уровень простатического специфического антигена (ПСА) и которым проводилось первое скрининговое обследование для выявления РПЖ в период с 1992 по 2008 г. У всех пациентов наряду с определением уровня ПСА проводилось пальцевое ректальное исследование и трансректальное УЗИ, а также биопсия простаты с гистологическим исследованием. Доказана высокая информативность использования обоих калькуляторов для прогнозирования вероятности наличия РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, калькуляторы расчета риска.

The preset study had the aim to assess informativity level of calculators - European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) - for determining risk factors of prostatic cancer (PC) and indications for prostatic gland biopsy. Research findings taken from 109 patients aged 37-79 (average 62 ± 7.8) who had increased levels of prostatic specific antigen (PSA) and who had the first screening examination from 1992 till 2008 for revealing prostatic cancer, have been analyzed retrospectively. All patients had digital rectal examination and transrectal ultrasound examination in addition to PSA level examination. They also had prostatic gland biopsy with histological analysis. High effectiveness of both calculators for prognosing PC presence has been proven in the study.

Key words: prostatic cancer, calculators for determining risk factors.

Скрининг рака простаты на основании уровня простатспецифического антигена (ПСА) более 3-4 нг/мл имеет низкую специфичность. Это ведет к выполнению ненужных биопсий и гипердиагностике рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ПСА ниже определенного уровня [1]. Для помощи врачам клинической практики в определении показаний к биопсии и снижения количества ненужных биопсий был разработан калькулятор оценки вероятности положительного результата биопсии предстательной железы [2, 3]. В калькуляторе используется математическая модель, полученная в результате сопоставления реальных результатов биопсии и предоперационных данных и позволяющая прогнозировать вероятность наличия РПЖ в зависимости от исходных параметров. Калькуляторы риска улучшают диагностику РПЖ путем сочетания нескольких потенциальных факторов риска [4]. Согласно ранее проведенным исследованиям, при риске РПЖ, определенном с применением калькулятора, вероятность пропустить рак составляет менее 10% и выполнить неоправданную биопсию — 1:9, при риске выше 40% — 3:2. М. Roobol показала, что применение калькулятора риска позволяет снизить количество биопсий на 33% [1]. Использование другой модели позволяет снизить количество биопсий на 57% [3]. В Европейском рандомизированном исследовании скрининга рака простаты на основании мультивариантного логистического регрессионного анализа был разработан ERSPC калькулятор риска рака простаты. Калькулятор опирается на данные 3624 биопсий у мужчин в возрасте 55-75 лет. Все мужчины были обследованы в период с 1993 по 2000 г. Показаниями для выполнения биопсии предстательной железы были уровень ПСА ≥ 4 нг/мл и/или изменения по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ) или трансректального УЗИ (ТРУЗИ) (1993-1996 гг.), а с 1997 г. — только уровень ПСА ≥ 3 нг/мл [9]. Вероятность наличия рака простаты оценивали

в зависимости от исходных значений ПСА, результатов ректального исследования, ТРУЗИ и объема простаты. Этот калькулятор имеет 6 уровней (на основании 6 разных логистических регрессионных анализов) и представлен в интернете (www.prostatecancer-riskcalculator.com) [1].

Второй уровень калькулятора учитывает только значение ПСА. Третий уровень определяет вероятность положительной биопсии предстательной железы у мужчин, ранее не проходивших скринингового обследования. Помимо значения ПСА, этот уровень учитывает данные ПРИ и ТРУЗИ, т.е. наличие гипоехогенных очагов и объем простаты [5]. Каждый из этих параметров имеет независимое прогностическое значение для риска наличия рака простаты по данным биопсии.

Четвертый уровень калькулятора основан на данных выполненных биопсий у 10 890 мужчин, которым ранее проводился скрининг. Уровень ПСА у этих пациентов был < 4 нг/мл, и им не выполнялась биопсия. У 1921 из них биопсия была выполнена через 4 года после увеличения уровня ПСА ≥ 3 нг/мл, рак простаты был выявлен у 430 мужчин (положительная прогностическая значимость 22,4%).

Калькулятор пятого уровня основан на данных выполнения биопсии у 989 мужчин, которым ранее проводился скрининг и рак простаты не был обнаружен. Этим пациентам повторно выполнялась биопсия через 4 года при уровне ПСА ≥ 3 нг/мл, рак простаты был обнаружен у 120 пациентов (положительная прогностическая значимость 12,1%).

Таким образом, выбор уровня калькулятора зависит от наличия в анамнезе у пациента ранее проводимого скрининга и выполненных биопсий простаты.

В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) был разработан калькулятор риска РПЖ, в который включены такие показатели, как возраст, раса, уровень ПСА, данные ПРИ, семейный анамнез и дан-

ные предшествующей биопсии [6].

Цель исследования — ретроспективная оценка риска РПЖ с использованием калькуляторов ERSPC и PCPT у лиц, наблюдаемых в поликлинике.

Материалы и методы

Анализировались данные амбулаторного обследования больных за период с 2008 по 2011 г. в ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. Оценивали следующие показатели: уровень ПСА, наличие изменений предстательной железы по данным ПРИ и ТРУЗИ, объем простаты по данным ТРУЗИ.

В исследование включены 109 пациентов в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст $62 \pm 7,8$ года), которым проводилось первое скрининговое обследование в период с 1992 по 2008 г. Все пациенты обратились в поликлинику с симптомами нижних мочевых путей, и по данным проводимого обследования у всех был заподозрен РПЖ. Уровень ПСА у лиц, включенных в исследование, составлял ≥ 3 нг/мл. Показаниями для выполнения биопсии был уровень ПСА ≥ 4 нг/мл или ПСА 3–3,9 нг/мл при наличии изменений по данным ПРИ или ТРУЗИ (период 1992–1998 гг.).

В качестве «золотого стандарта» применялся инвазивный метод диагностики — гистологическое исследование ткани простаты, полученной при 12-точечной биопсии. Все данные использовали для оценки риска наличия РПЖ с помощью калькуляторов PCPT и ERSPC. Расчетные данные сравнивали с «золотым стандартом». Кроме того, была построена ROC-кривая для оценки прогностического уровня данных калькуляторов.

Статистическая обработка материалов исследования

Для оценки эффективности применения калькулятора в клинической практике определяли калибровку и дискриминацию данных калькуляторов риска РПЖ. Калибровка — процент совпадений предполагаемых и полученных логистических регрессионных моделей. Это позволило увидеть, были ли предполагаемые результаты, т.е. рассчитанная вероятность наличия РПЖ, систематически выше или ниже полученных результатов по данным биопсии.

Клиническая значимость оценивалась с помощью анализа кривых принятых решений. Этот анализ позволяет определить совокупную пользу модели калькулятора путем суммирования пользы (подтвержденные положительные результаты биопсии) и вреда (ложноположительные предположительные результаты биопсии). Последний также оценивался как фактор относительного вреда пропущенного РПЖ по отношению к выполненным биопсиям простаты, т.е. количество биопсий, которые можно было не выполнять. В дальнейшем была проведена оценка уменьшения количества биопсий на основании уровня ПСА 3 нг/мл с учетом количества и процента незначимого (индекс Глисона ≤ 6) и значимого РПЖ (индекс Глисона > 6 и/или метастазы).

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности калькуляторов рассчитали вероятность наличия РПЖ у каждого пациента в зависимости от исходных данных (табл. 1). Статистический анализ был проведен по 98 наблюдениям после исключения пациентов из-за отсутствия некоторых

Таблица 1

Частота выявления признаков заболевания с помощью различных диагностических методов

Методы	Да		Нет	
	абс.	%	абс.	%
Патологические признаки по данным ПРИ	51	52,04	47	47,96
Патологические признаки по данным УЗИ	48	48,98	50	51,02
РПЖ, подтвержденный результатами гистологического исследования	44	44,90	54	55,10

Таблица 2

Распределение уровня ПСА, объема простаты и возраста обследованных пациентов

Параметр	mean	stdev	median	min	max
ПСА, мг/мл	13,25	50,97	6,3	0,6	500
Объем простаты, мл	47,26	18,76	42,0	23,0	98,0
Возраст, годы	62,46	7,45	62	42	79

данных. В данной выборке средний возраст составил по $62,46 \pm 7,45$ года, средний объем простаты — $47,26 \pm 18,76$ мл (медиана 42 мл). Средний уровень ПСА был 13,25 мг/мл; медиана — 6,3 мг/мл. После графического анализа гистограммы мы заключили, что уровень ПСА и объем простаты в группе распределены ненормально, в то время как по возрасту распределение пациентов нормально, что подтверждено сравнением медианы и среднего значения этих переменных (табл. 2). У 51 (52,04%) пациента были патологические изменения по данным ПРИ и у 48 (48,98%) — по данным ТРУЗИ. По данным гистологического исследования рак простаты был подтвержден у 44 (44,9%) пациентов. Графическое представление риска рака простаты, полученного с помощью калькуляторов PCPT и ERSPC, и его сопоставление с данными биопсии показали большую прогностическую значимость обоих калькуляторов. В двух моделях логистической регрессии с использованием полученного количества случаев РПЖ в качестве зависимой переменной и полученного с помощью калькулятора риска РПЖ как независимой переменной показано, что оба калькулятора имеют высокий уровень прогнозирования ($p < 0,0001$). Объективно прогностическая значимость калькулятора определяется при построении ROC кривой, расчет площади под которой (AUC) отражает значимость калькулятора, калькулятор является наиболее прогностически значимым при приближении этого показателя к 1. Таким образом, расчетные показатели AUC 0,787 для калькулятора PCPT и 0,847 для калькулятора ERSP свидетельствуют о более высокой прогностической значимости калькулятора ERSP.

Клиническая эффективность, как показано на оси у калькулятора риска РПЖ уровня 3, была наибольшей по сравнению с использованием для прогнозирования только уровня ПСА или же выполнения биопсий у всех мужчин.

При уровне вероятности РПЖ меньше 12,5% по данным калькулятора и уровне ПСА менее 3 нг/мл можно

было бы не выполнять 35 биопсий, т.е. снизить количество выполненных биопсий простаты на 32%. Ценой такого уменьшения является 2 не диагностированных случая рака простаты с индексом Глисона > 6 .

Оценка риска наличия РПЖ у пациента необходима для грамотного консультирования пациента и принятия доказательно обоснованного решения. В связи с тем что использование уровня ПСА имеет низкую специфичность, а ПРИ — недостаточную чувствительность, алгоритмы, учитывающие многие показатели, помогают принять решение о выполнении биопсии простаты.

Использование уровня ПСА и других факторов, влияющих на вероятность наличия РПЖ, инициировало разработку мультивариантных калькуляторов риска РПЖ, которые необходимы для индивидуального определения риска РПЖ и решения вопроса о биопсии. Целесообразность применения калькуляторов оценки риска РПЖ у пациентов активно обсуждается также в свете выделения «клинически незначимого» РПЖ и возможности его активного наблюдения. В настоящее время выделяют различные группы риска РПЖ, в связи с чем в некоторых центрах начались исследования по выделению группы пациентов с низким риском прогрессии РПЖ. Таким пациентам предлагается динамическое наблюдение с отсроченной терапией, что, по предварительным данным, не ухудшает эффективность лечения и не увеличивает смертность от рака, но улучшает их качество жизни. При этом установлено, что лишь определенным пациентам требуется проводить лечение по результатам динамического наблюдения [7]. Однако, помимо выявления и оценки «клинически незначимого» РПЖ, важное значение имеет необходимость выполнения биопсии при повышении уровня ПСА или изменениях по данным ТРУЗИ. Прогнозирование вероятности наличия РПЖ позволяет избежать излишних биопсий, тем самым снизить гипердиагностику РПЖ, в том числе и в группе пациентов, которым не показано активное лечение РПЖ.

Прогностические модели оценки риска РПЖ различаются, так как в них используются различные факторы риска, кроме уровня ПСА, а также из-за специфичности изучаемой когорты пациентов [2]. Перед клиническим применением таких моделей требуется проведение внешней валидации. Существуют разные модели прогнозирования РПЖ по данным биопсии. AUC этих моделей варьирует от 0,66 до 0,84 [6].

В первичных исследованиях показатель AUC для калькулятора PCPT в отношении всех РПЖ и РПЖ высокого риска составил 70,2 и 69,8%. В связи с высокой доступностью данного калькулятора, в том числе и в интернете, его применение стало достаточно широким, хотя уровень дискриминации его лишь немного выше, чем использование только уровня ПСА для прогноза [6]. Исследования когорт SABOR и Johns Hopkins показали AUC по прогнозированию РПЖ 65,5 и 66,7% соответственно [8, 9]. В исследовании группы SABOR не было улучшения прогностической значимости в AUC по сравнению с оценкой риска на основании уровня ПСА [3], тогда как Hernandez в госпитале Johns Hopkins отметил небольшое преобладание прогностической значимости калькулятора в отношении ПСА (61,9 против 66,7%, $p < 0,001$). В недавно опубликованном исследовании, в которое были включены 3482 мужчины,

AUC калькулятора PCPT в прогнозировании общего и высокого риска РПЖ составили 57 и 60%, что выше прогностической значимости только уровня ПСА (AUC 52,2 и 55,5%) [10]. Было показано, что при низком риске наличия РПЖ частота его недооценивается, тогда как при высоком риске РПЖ отмечается гипердиагностика. В нашем исследовании модель обоих калькуляторов хорошо дискриминировала между мужчинами с РПЖ и без него, AUC составила 0,787 для PCPT и 0,847 для ERSPC калькуляторов соответственно.

Более того, определение пользы калькулятора, как показывает кривая принятия решения, подтверждает, что эти калькуляторы можно использовать при принятии решения относительно выполнения биопсии у ранее не обследованных пациентов, которым следует проводить скрининг на РПЖ на основании данных определения уровня ПСА. Анализ именно клинической значимости модели дает более научно обоснованное представление о прогностической значимости модели или номограммы, чем калибровка или дискриминация [3]. В нашем исследовании клиническая значимость калькулятора риска РПЖ была значительно выше только значимости уровня ПСА. Другим методом валидации модели является сравнение результатов использования модели в различных выборках, что можно интерпретировать более однозначно. Ограничением оценки прогностической значимости калькулятора может быть тот факт, что всем пациентам выполняли 12-точечную биопсию. В некоторых исследованиях сообщается о том, что при выполнении более чем 6-точечной биопсии, например 8- или 12-точечной, может увеличить частоту выявления РПЖ в клинической практике [11–15]. Возможным недостатком этого подхода является гипердиагностика не только клинически значимого РПЖ, но также и клинически незначимого РПЖ. F. Schroder (2010) пришел к выводу, что более агрессивный РПЖ, который не диагностируется при первичном обращении, можно диагностировать на стадии возможности излечения при выполнении латерализованной 6-точечной биопсии в повторном скрининге через 4 года. Тем не менее остается вопрос, нужны ли расширенные биопсии при повторном скрининге РПЖ [4].

Возможными ограничениями нашего исследования являются его ретроспективность и недостаточное число больных, что не позволяет сформировать полностью репрезентативную выборку по отношению к населению РФ.

Со времени начала проведения скрининга с использованием ПСА отмечается значительное увеличение случаев РПЖ, локализованного, низкой степени риска. Становится необходимой оценка совокупности всех факторов, определяющих риск наличия РПЖ, что может быть осуществлено с помощью мультивариантного регрессионного анализа с применением калькуляторов расчета риска [13].

Заключение

В настоящем исследовании у группы мужчин российской популяции валидизированы PCPT и ERSPC калькуляторы риска РПЖ, которые предназначены для прогнозирования вероятности получения позитивных результатов биопсии предстательной железы у пациентов, ранее не подвергавшихся скринингу РПЖ.

Однако для подтверждения полученных результатов и возможности их использования в других клинических ситуациях необходимо проведение более широкоформатных исследований.

Литература

1. Roobol M.J., Steyerberg E.W., Kranse R. et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2010;57:79–85.
2. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Suardi N. et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:4400–7.
3. Vickers A., Cronin A., Roobol M. et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a fourkallikrein panel: an independent replication. *J. Clin. Oncol.* 2010;29:66–70.
4. Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur. Urol.* 2008;54:274–90.
5. Kranse R., Roobol M., Schroder F.H. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008;68:1674–80.
6. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2006;98:529–34.
7. Dall'Era M.A., Cooperberg M.R., Chan J.M. et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 1650–1659.
8. Hernandez D.J., Han M., Humphreys E.B. et al. Predicting the outcome of prostate biopsy: comparison of a novel logistic

regression-based model, the prostate cancer risk calculator, and prostate-specific antigen level alone. *BJU Int.* 2009; 103: 609.

9. Parekh D.J., Ankerst D.P., Higgins B.A. et al. External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population. *Urology*. 2006; 68: 1152.

10. Schroder F.H., van den Bergh R.C., Wolters T. et al. Eleven-year outcome of patients with prostate cancers diagnosed during screening after initial negative sextant biopsies. *Eur. Urol.* 2010;57:256–66.

11. Presti Jr. J.C., Chang J.J., Bhargava V. et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* 2000;163:163–6 (discussion 166–7).

12. Siu W., Dunn R.L., Shah R.B. et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. *J. Urol.* 2005;174:505–9.

13. Chun F.K., Briganti A., Graefen M. et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur. Urol.* 2007;52:436–44.

14. de la Taille A., Antiphon P., Salomon L. et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003;61:1181–6.

15. Eskicorapci S.Y., Baydar D.E., Akbal C. et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2004;45:444–9.

Оценка качества оказания противотуберкулезной помощи в современных условиях

И.В. Игнатенко

ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В статье рассмотрены вопросы современного состояния противотуберкулезной службы, ее организационно-методические особенности на современном этапе. Проведенный анализ данных позволил сформулировать ряд предложений по своевременному и качественному оказанию лечебно-диагностической помощи фтизиатрическим больным, а также разработать методику оценки качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: туберкулез, организация, лечебно-диагностические мероприятия, качество, оценка, критерии.

The article discusses current problems of antituberculous service, its organizational and methodological peculiarities. An analysis of obtained results has allowed to formulate some suggestions on timely and qualitatively adequate curative-diagnostic help to tuberculous patients, as well as to develop a technique for assessing quality of medical help to this group of patients.

Key words: tuberculosis, organization, curative-diagnostic measures, quality, assessment, criteria.

Туберкулез остается серьезной глобальной проблемой современности. Несмотря на огромный опыт человечества в борьбе с туберкулезом, в том числе доступное и эффективное лечение, ежегодно в мире регистрируется 9 млн новых случаев заболевания туберкулезом и почти 2 млн умерших от него. Бремя туберкулеза неразрывно связано не только с огромными нагрузками на систему здравоохранения, но и с потерями в экономике стран, поскольку в основном туберкулез поражает трудоспособное население. В соответствии с Резолюцией Всемирной Организации Здравоохранения (Resolution WHA 44,8/2004 г.) туберкулез провозглашен как важнейшая глобальная проблема общественного здравоохранения.

В Резолюции ВОЗ были поставлены две стратегические задачи в области борьбы с туберкулезом - к 2015 г. обеспечить выявление 70% новых больных с бактериовыделением, определенным по микроскопии мокроты, и излечение 85% из них. За прошедший период в рамках реализации Глобального плана «Остановить туберкулез» как механизма выполнения Резолюции ВОЗ WHA 44,8 проведен широкий комплекс мероприятий в рамках стратегии, названной DOTS (Directly Observed Treatment Short-course). Усилия по борьбе с туберкулезом базировались на политической поддержке со стороны руководителей стран, что нашло отражение в Амстердамской декларации (2001 г.), Вашингтонской декларации по борьбе с туберкулезом (2003 г.), форума Партнеров в области борьбы с туберкулезом, состоявшегося в Дели в 2004 г., заседании специального Комитета по вопросам борьбы с эпидемией туберкулеза в 2005 г., Европейского министерского форума «Все против туберкулеза» (Берлин, 2007 г.).

Принятие адекватных управленческих решений, направленных на повышение эффективности деятельности учреждений и удовлетворение потребностей населения, возможно только на основе получения соответствующей информации о качестве оказываемой медицинской помощи и выявления факторов, влияющих на его уровень [1–4].

Все вышеизложенное является основанием для проведения исследования, посвященного разработке методических подходов к изучению качества диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений в современных условиях.

Результаты и обсуждение

В свете совершенствования системы здравоохранения одной из приоритетных задач на современном этапе является обеспечение высокого качества медицинской помощи [5–7]. В условиях реорганизации противотуберкулезной службы (ПТС) и изменения принципов диспансерного обслуживания вопросы обеспечения качества медицинской помощи больным туберкулезом приобретают особую актуальность.

Противотуберкулезный диспансер (ПТД) представляет собой сложное специализированное лечебно-профилактическое учреждение с широкой и разнообразной сферой деятельности. Центральным звеном в системе оказания противотуберкулезной помощи населению является участковая фтизиатрическая служба. В основу деятельности участковых врачей-фтизиатров положен диспансерный метод работы.

Основной задачей диспансера является оказание специализированной медицинской помощи. Длительность лечения и наблюдения зависит от характера, степени и распространенности туберкулезного процесса. Систематическое дифференцированное наблюдение за больными туберкулезом осуществлялось согласно приказу Минздрава РФ от 22.11.1995 г. №234 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению РФ» с последующим пересмотром от 25.12.2001 г. № 892, далее приказом Минздравсоцразвития России от 13.10.2005 г. № 633, в котором утверждена новая инструкция по организации диспансерного наблюдения и учету контингентов противотуберкулезных учреждений.

Формы и методы работы изменялись на протяжении многих лет существования противотуберкулезных учреждений. Однако научная концепция и схема диспансерной группировки не претерпели существенных изменений, несмотря на то, что в последние десятилетия разработаны и внедрены в практику более совершенные технологии диагностики туберкулеза и высокоэффективные методы комплексного лечения, позволяющие излечивать туберкулез в значительно более короткие сроки.

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на показатели качества диспансерного наблюдения, является контролируемая химиотерапия и химиопрофилактика, гарантирующие обязательный прием препаратов. В организации амбулаторного контролируемого лечения и профилактики наиболее важным и трудным моментом является

обеспечение систематического приема противотуберкулезных препаратов в присутствии медицинского работника.

В современных социально-экономических условиях организации противотуберкулезного лечения только половина больных туберкулезом выдерживает жестко контролируемую многомесячную терапию. Неудовлетворительное лечение наблюдается у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. В течение диспансерного наблюдения многие пациенты исчезают из поля зрения участковых врачей-фтизиатров, причиной чего в основном служит недисциплинированность больных.

В настоящее время в ПТД с целью проведения как амбулаторной терапии, так и химиопрофилактики препараты выдаются на руки больным на определенный срок. По причине значительной протяженности территорий (мегаполис, крупные районы), недостаточного количества транспорта для сельских местностей или неудобства проезда до ПТД в крупных городах непосредственный контроль за приемом лекарств не проводится. В таких случаях имеет место неэффективность лечения больного, нарушение режима приема лекарств и как следствие неполноценный курс лечения или химиопрофилактики.

В условиях недостаточного финансирования с учетом высокой стоимости противотуберкулезных препаратов вопрос организации контролируемой терапии и оптимального использования ресурсов является актуальным.

Выявление туберкулеза является приоритетным направлением в системе противотуберкулезных мероприятий. Особенно важным оно стало в сложившейся социально-экономической обстановке в стране, в условиях резкого ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу и особенно значительного недовыявления внелегочных его локализаций. Своевременное выявление препятствует дальнейшему распространению инфекции, позволяет прервать эпидемический процесс и дает заболевшему шанс получить эффективное лечение.

Для повышения качества лечебно-диагностического процесса в ПТД требуется оптимальный уровень материально-технического оснащения учреждения, в частности рентгенологическим и лабораторным оборудованием, средствами связи и оргтехники. Особенно остро данная проблема стоит в сельской местности и в отдаленных от областного центра районах. Низкий уровень оснащенности рентгеновским оборудованием, в частности передвижными рентгеновскими установками, низкий уровень организации и качества работы лабораторно-диагностических служб усугубляются острым дефицитом кадрового потенциала [8, 9].

Только комплексный подход к улучшению качества медицинской помощи больным туберкулезом с вовлечением всех заинтересованных сторон позволит нам преодолеть существующие проблемы и добиться стойкой тенденции к улучшению ситуации и стабилизации с дальнейшим снижением показателей смертности, распространенности и заболеваемости туберкулезом.

Полученные данные в результате проведенного исследования позволили разработать методику экспертизы качества диспансерного наблюдения за фтизиатрическими больными.

Сущность методики заключается в том, что нами был разработан понятийный аппарат, включающий следую-

щие критерии оценки качества. В предложенной методике критерии оценки качества предусматривают возможные причины, их обуславливающие.

1. Критерии оценки своевременного выявления туберкулеза

Своевременно выявленные случаи туберкулеза — начальный характер процесса, относительно небольшая протяженность (в пределах 1-2 сегментов), отсутствие явлений распада легочной ткани и далеко зашедших обширных патологических изменений. Важным является прогностический критерий, т.е. обратимость процесса с помощью лечебных и оздоровительных мероприятий. К числу своевременно выявленных форм туберкулеза относятся свежие инфильтративные и очаговые формы (в фазе инфильтрации), диссеминированные формы умеренного распространения в инфильтративной фазе (без распада и при отсутствии признаков давности процесса).

Несвоевременно выявленные случаи туберкулеза — фиброзно-кавернозный и кавернозный туберкулез, хронический диссеминированный туберкулез в фазе распада, туберкулома в фазе распада, активный цирротический процесс, казеозная пневмония, милиарный туберкулез, запущенные формы внелегочного туберкулеза.

При решении вопроса о характере выявления рекомендуется учитывать давность проявления клинических симптомов болезни: если этот период времени превышает 3 мес, то подобный процесс относится к числу несвоевременно выявленных. О своевременности выявления экссудативного плеврита можно говорить при его продолжительности не более 3 нед и при отсутствии признаков обнаружения жидкости в плевральной полости.

2. Критерии оценки правильности ведения медицинской документации

Хорошее — своевременное заполнение учетной формы № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза и с рецидивом туберкулеза» и направление в Центр госсанэпиднадзора по месту регистрации, фактического проживания и работы (учебы) больного в трехдневный срок, формы № 058/у «Экстренное извещение» на каждого больного туберкулезом, у которого установлено выделение микобактерий, и направление в течение 12 ч. Ведение медицинской документации, утвержденной Приказом Минздрава РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

Удовлетворительное — несвоевременно поданы учетные формы №089/у-туб и 058/у, нерегулярно оформляются заключения о состоянии пациента, динамике патологического процесса и эффективности проводимого лечения, этапные эпикризы и т.д., частично отсутствуют некоторые обязательные учетные формы.

Неудовлетворительное — не поданы учетные формы № 089/у-туб и 058/у, отсутствуют утвержденные учетные формы, отсутствуют заключения о состоянии пациента, динамике патологического процесса и эффективности проводимого лечения, этапные эпикризы и т.д.

3. Оценка проведения диагностических мероприятий

В полном объеме — использование всех обязательных лабораторно-диагностических исследований, с кратностью их проведения в зависимости от группы диспансерного учета, согласно схеме обследования взрослых пациентов, состоящих на диспансерном учете, утвержденной Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О со-

вершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Не в полном объеме - отсутствие двух или трех обязательных лабораторно-диагностических исследований, которые необходимы при обследовании больных туберкулезом, неоднократное нарушение кратности обследования в зависимости от группы диспансерного учета.

4. Оценка соблюдения сроков диспансерного наблюдения осуществляется согласно порядку диспансерного наблюдения и учета контингентов взрослых, состоящих на учете противотуберкулезных учреждений, утвержденному Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

5. Оценка лечебных мероприятий осуществляется согласно инструкции по химиотерапии больных туберкулезом, утвержденной Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В пределах стандартов проводят индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя, фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний.

6. Оценка своевременности обследования контактов

Своевременно - обследование всех лиц, находившихся в контакте с больным туберкулезом в течение 14 дней с момента выявления больного, и взятие на диспансерный учет, передача контактных детей в детское отделение в течение 1-3 дней.

Несвоевременно - отсутствие результатов рентгенологических, лабораторно-диагностических исследований менее двух контактных взрослых лиц, несвоевременное взятие на учет в IV группу диспансерного учета, передача контактных детей в детское отделение спустя 5 дней.

7. Оценка деятельности в эпидемических очагах туберкулеза.

Своевременно - посещение очага в первые 3 дня с момента обнаружения микобактерий или деструкции легочной ткани, регулярное посещения очага в зависимости от эпидемиологической опасности (группы очага): I группы - не реже 1 раза в квартал, II группы - 1 раз в полугодие, III группы - 1 раз в год. Проведение комплекса противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции, согласно санитарно-эпидемиологическим правилам «Профилактика туберкулеза СП 3.1.1295-03», утвержденным Главным государственным санитарным врачом РФ от 22.04.2003 г.

Несвоевременно - посещение очага инфекции спустя 3 дня с момента обнаружения микобактерий или деструкции легочной ткани, нерегулярные посещения очага в зависимости от эпидемиологической опасности.

8. Оценка преемственности в работе фтизиатрической службы и общей лечебной сети

В полном объеме - регулярное посещение прикрепленной к фтизиатрическому участку районной поликлиники (не реже 1 раза в 2 нед), своевременный разбор впервые выявленных больных туберкулезом в поликлинике с момента выявления, заполнения протокола на несвоевременно выявленные случаи заболевания (в течение 2 мес), наличие плана санитарно-просветительской работы, проведение конференций в поликлинике. Осуществление участковым врачом-фтизиатром профилактической

работы в поликлинике (вакцинация, профилактическая флюорография и т.д.).

Не в полном объеме - нерегулярные посещения поликлиники, поздние разборы несвоевременно выявленных случаев заболевания туберкулезом (более 3 мес), низкий процент охвата профилактическими осмотрами на туберкулез прикрепленного населения поликлиники (менее 50%).

Поскольку вопрос экспертизы нетрудоспособности является сложным не только в тактическом, но и в техническом плане, то в предложенную методику оценки качества вопросы экспертизы не входили.

Заключение

Таким образом, разработанная методика и карта экспертной оценки качества законченных случаев диспансерного наблюдения с клиническим излечением туберкулеза позволят выявить недостатки медико-организационного характера и причины, их обуславливающие, что даст определенную информацию для принятия соответствующих управленческих решений по их устранению.

Полученные результаты исследования с использованием данной методики экспертизы качества диспансерного наблюдения с клиническим излечением туберкулеза позволили разработать основные медико-организационные подходы к повышению качества диспансерного наблюдения больных туберкулезом.

Литература

1. Алексеева Л.П., Оздоева Е.Н. Проблема бездомных больных туберкулезом // Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза: Сб. науч. тр. - М. - 1996. - С.25-27.
2. Альмитов Р.А. Прогнозирование туберкулеза легких по медико-социальным факторам риска и пути совершенствования его профилактики: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Казань, 2005.
3. Аминев Х.К., Азаматова М.М., Гилязитдинов К.А., и др. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких // Пробл. туб. - 2007. - № 6. - С. 4 - 9.
4. Онищенко Г.Г. Борьба с инфекционными болезнями - приоритетная тема председательства Российской Федерации в «группе восьмерки» в 2006г. // Здравоохранение РФ. - 2007. - №1. - С. 3-6.
5. Сельцовский П.П. Социальные аспекты эпидемической ситуации по туберкулезу в мегаполисе: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2003.
6. Сельцовский П.П., Литвинов В.И., Словоцкая Л.В. Влияние социальных факторов на смертность от туберкулеза, эффективность мер медико-социальной защиты в Москве // Пробл. туб. - 2004 - №2. - С. 11-16.
7. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2005 году. - Воронеж, 2006.
8. Шилова М.В., Хрулева Т.С. О совещании руководителей противотуберкулезных служб субъектов Российской Федерации по итогам работы за 2003 г. // Пробл. туб. - 2005. - №2. - С. 37-40.
9. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Пробл. туб. - 2005. - № 3. - С. 3-11.

Профилактика осложнений стоматологических вмешательств у пациентов с соматической патологией

Н.Б. Павлов

МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника», Нижневартовск

По результатам опроса 97 экспертов Ханты-Мансийского АО, представляющих 5 муниципальных образований региона, оценивались риски осложнений стоматологических вмешательств в зависимости от состояния здоровья пациентов и их предотвратимость. Опрошенные эксперты склонны достаточно серьезно относиться к риску стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациентов, который, по их мнению, колеблется от 9 до 30% при различных заболеваниях. В связи с этим большинство экспертов (более 60%) считают необходимым иметь полную и достоверную информацию о здоровье пациента, что могут обеспечить только современные технологии хранения и передачи информации в виде электронного паспорта здоровья. В целом более 16% осложнений стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациента, могут быть, по мнению экспертов, предотвращены.

Ключевые слова: стоматологические вмешательства, профилактика осложнений.

Risks for complications after stomatological interventions depending on patient's health and prevention of these risks have been assessed by the researchers after interviewing 97 experts in Khanti-Mansi region (Russia) who present five municipal communities in the region. The interviewed experts are inclined to believe that such risks must be taken into consideration because their rate varies from 3 to 30% depending on patient's somatic state. So, the majority of experts (more than 60%) think that stomatologists must have a complete and reliable information about patient's health. Such information may be collected and stored only in modern means, for example, in an electronic health passport. The experts believe that more than 16% of stomatological complications, determined by patient's health, can be prevented.

Key words: stomatological interventions.

Состояние соматического здоровья пациентов редко принимается во внимание при анализе характера обращаемости за стоматологической помощью, хотя на самом деле неблагоприятная ситуация по стоматологическому здоровью обусловлена во многом именно высокой болезненностью российского населения. Многие заболевания желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, эндокринной системы, крови отражаются в полости рта [1, 3–6]. Более того, профилактику и лечение стоматологических заболеваний нельзя рассматривать в отрыве от системных процессов, механизмов патогенеза и нарушений гомеостаза всего организма [2].

Цель исследования — по данным опроса экспертов (врачей-стоматологов — терапевтов, хирургов, ортопедов) оценить риски осложнений стоматологических вмешательств в зависимости от соматического здоровья пациентов и их предотвратимость.

Материалы и методы

В опросе приняли участие 97 экспертов Ханты-Мансийского АО, представляющих 5 муниципальных образований: города Нижневартовск, Лангепас, Радужный, Мегион, Ноябрьск. В зависимости от стажа работы все эксперты были разделены на 3 группы: с небольшим стажем (от 1 года до 5 лет), со средним стажем (5–14 лет) и с большим стажем работы в стоматологии (более 15 лет). С учетом данных, имеющихся в литературе, экспертов попросили оценить риски стоматологических вмешательств, связанные с заболеваниями и проблемами со здоровьем, представленными в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты можно разделить на 4 группы с точки зрения величины риска.

В среднем в пределах 10% повышает риск стоматологических вмешательств наличие такой патологии у пациентов, как язвенная болезнь желудка, инфекции, передающиеся половым путем, нарушения функций почек, а также

ревматические заболевания сердца. Несмотря на то, что средние оценки для этих заболеваний оказываются очень близки, распределение ответивших заметно различается. Так, более 46% экспертов считают, что при наличии у пациентов инфекций, передающихся половым путем, риск стоматологических вмешательств не увеличивается, при этом около 20% респондентов считают, что при наличии данной патологии риск осложнений стоматологических вмешательств возрастает существенно. При язвенной болезни желудка и нарушениях функций почек только треть экспертов не отмечает наличие повышенного риска (35,1 и 30,9% соответственно), но от 16 до 20% респондентов оценивают соответствующий риск как существенный (от 25 до 50%). Наличие ревматической болезни сердца не рассматривают как повышенный риск при стоматологических вмешательствах только четверть респондентов (26,8%), тогда как существенное (от 25 до 50%) возрастание риска констатируют 16,5% респондентов. Существенно, что при оценке риска стоматологических вмешательств в случае ревматического заболевания сердца отмечено максимальное число не ответивших (почти пятая часть всей группы экспертов), что, по-видимому, связано со сравнительно редкой распространенностью данной патологии и соответственно редкой встречаемостью ее у пациентов стоматолога.

Следующая группа заболеваний и проблем со здоровьем выделена исходя из средней оценки риска ее экспертами в пределах 15% (от 13 до 17% для отдельных заболеваний): туберкулез, гепатит, гайморит, наличие операций в области головы, пороки сердца. Общей закономерностью является тот факт, что чем выше в среднем оценка риска, тем меньшее число экспертов считают наличие данной патологии незначимым при проведении стоматологических манипуляций. Так, наличие туберкулеза, по мнению экспертов, повышает риск стоматологических вмешательств в среднем на 13%, при этом почти треть опрошенных считают, что такой риск вовсе отсутствует. В случае пороков сердца риск в среднем повышается до 17%, при этом лишь немногим более десятой части респондентов считают, что

Таблица 1

Оценка экспертами риска стоматологических вмешательств при наличии заболеваний и проблем со здоровьем, %

Заболевания и проблемы со здоровьем	Не повышают риск	Повышают			Не ответили	Всего	В среднем ¹
		до 10%	от 10 до 25%	от 25 до 50%			
Ревматизм или ревматическое заболевание сердца	26,8	38,1	14,4	2,1	18,6	100,0	10,4
Врожденные пороки сердца	13,4	41,2	25,8	10,3	9,3	100,0	17,3
Сердечно-сосудистые заболевания ²	5,2	24,7	24,7	36,1	9,3	100,0	29,4
Аллергии на лекарственные препараты	5,2	15,5	27,8	46,4	5,2	100,0	33,4
Заболевания придаточных пазух носа	18,6	36,1	30,9	5,2	9,3	100,0	15,3
Периоды потери сознания или эпилептические припадки	11,3	41,2	22,7	16,5	8,2	100,0	19,7
Диабет	9,3	29,9	28,9	22,7	9,3	100,0	23,8
Гепатит, желтуха или заболевания печени	27,8	40,2	15,5	9,3	7,2	100,0	13,5
Язвенная болезнь желудка	35,1	41,2	14,4	2,1	7,2	100,0	9,4
Нарушения функции почек	30,9	42,3	16,5	3,1	7,2	100,0	10,7
Туберкулез	32,0	36,1	15,5	9,3	7,2	100,0	13,1
Венерические заболевания	46,4	26,8	13,4	6,2	7,2	100,0	9,8
Заболевания крови	7,2	39,2	28,9	14,4	10,3	100,0	20,5
Наличие хирургических вмешательств в области головы и шеи	20,6	35,1	26,8	8,2	9,3	100,0	15,8
Лучевая терапия в области головы и шеи	13,4	24,7	30,9	22,7	8,2	100,0	23,5
Психические расстройства	10,3	32,0	17,5	37,1	3,1	100,0	27,0

¹ Средняя оценка рассчитана для группы ответивших.² В эту группу включены: сердечная недостаточность, сердечные приступы, коронарная недостаточность, стеноз коронарных артерий, высокое кровяное давление, артериосклероз, инсульт.

наличие данной патологии не повышает риска стоматологических манипуляций. Следующая закономерность заключается в том, что доля респондентов, оценивающих риск как незначительный (около 10%), оказывается практически одинаковой при различных видах патологии (35–40% респондентов), а вся вариация оценок связана с удельным весом экспертов, оценивающих риск как высокий (до 25%) или очень высокий (до 50%).

Третья группа заболеваний и проблем со здоровьем выделена исходя из средней оценки риска ее экспертами в пределах 20% (от 19 до 23% для отдельных заболеваний): периоды потери сознания или эпилептические припадки, заболевания крови, диабет, лучевая терапия в области головы и шеи. Наличие этих состояний более четверти экспертов считают существенным фактором, повышающим риск стоматологических вмешательств до 25%, и около 15–20% респондентов ответили, что риск повышается до 1,5 раза. При этом около десяти части экспертов считают, что наличие данной патологии или проблем со здоровьем никак не влияет на безопасность пациентов при проведении соответствующих манипуляций.

Наконец, последняя, четвертая группа заболеваний и проблем со здоровьем выделена исходя из высокого, в среднем 30%, риска (от 27 до 33%) при проведении стоматологических манипуляций: психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, аллергические заболевания. Наибольшим был удельный вес респондентов (от 37% при психических расстройствах до 47% при наличии аллергических заболеваний), отметивших, что перечислен-

ные проблемы со здоровьем повышают риск стоматологических вмешательств до 1,5 раза. Вместе с тем нельзя не отметить, что довольно существенная часть экспертов считают, что риск отсутствует (5–10% респондентов) или он не очень значим (повышен до 10%) – 15–30% респондентов.

Можно предположить, что недооценка риска стоматологических вмешательств, связанного с соматическим и психическим здоровьем пациента, обусловлена недостаточным опытом и квалификацией экспертов. В связи с этим рассмотрим вариацию оценок риска в зависимости от стажа работы. Этот признак, хотя и косвенно, позволяет оценивать интересующие нас критерии.

Как показал проведенный анализ, зависимость от стажа работы в большинстве случаев не является линейной. В подавляющем большинстве случаев (и при высоком, и при низком риске) выпадающей является группа экспертов со средним стажем. Именно в ней оценки риска минимальны, и только в одном случае – при диабете – максимальны среди других групп экспертов. Таким образом, группа экспертов со средним стажем, по-видимому, представляет более проблемную категорию с точки зрения обеспечения безопасности пациентов. Вместе с тем, справедливости ради надо отметить, что вариация, по крайней мере, средних оценок, не очень велика и в целом опрошенные эксперты склонны достаточно серьезно относиться к оценке риска стоматологических вмешательств, связанных с психическим и соматическим здоровьем пациентов.

Каким образом стоматолог должен получать информацию о потенциальных рисках при стоматологических вме-

Таблица 2

Источники получения информации о соматическом здоровье пациента, по мнению экспертов, %

Источник получения информации	Стаж работы			Всего
	до 5 лет	5-14 лет	15 лет и более	
Со слов больного на приеме	4,8	8,3	8,0	8,2
Запись в карте амбулаторного пациента стоматологической поликлиники, сделанная на доврачебном уровне со слов пациента	4,8	12,5	10,0	9,3
Запись в карте амбулаторного пациента стоматологической поликлиники, сделанная на доврачебном уровне на основании информации, полученной из поликлиники общего профиля	19,0	8,3	4,0	8,2
Необходимо разработать специальный документ (по типу паспорта здоровья), содержащий нужную информацию	61,9	54,2	68,0	62,9
Другое	4,8	8,3	4,0	5,2
Не ответили	4,8	8,3	6,0	6,2
Итого ...	100,0	100,0	100,0	100,0

шательствах, связанных со здоровьем пациента? Наибольшее число экспертов (62,9%) поддержали вариант, в соответствии с которым необходимо разработать специальный документ (по типу паспорта здоровья), содержащий нужную информацию. Все иные варианты — получение информации со слов больного (на приеме или при доврачебном осмотре), из поликлиники общего профиля — получили незначительную поддержку — по 8–9% респондентов. При этом никаких собственных вариантов не предложено: эксперты, указавшие признак «другое», не сформулировали конкретных предложений (табл. 2).

Отмечается выраженная вариация ответов экспертов в зависимости от стажа работы. Так, среди экспертов с небольшим стажем — до 5 лет достаточно высока поддержка варианта, в соответствии с которым информация получается из поликлиники общего профиля, тогда как среди экспертов с максимальным стажем подобный вариант оце-

нивается очень низко: 19 против 4% ответов соответственно. Напротив, вариант получения информации со слов пациента при доврачебном осмотре в наибольшей степени поддерживается более опытными врачами (4,8 и 10–12% соответственно).

В заключение экспертам предложили оценить, какую часть осложнений стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациента, можно предотвратить. Среди ответивших варианты оценок распределились относительно равномерно: 14,4% респондентов указали, что число осложнений не изменится; 16,5% — предположили, что оно сократится на 10%; 17,5% респондентов указали вероятный диапазон сокращения осложнений в пределах от 10 до 25%; и наконец, 15,5% опрошенных отметили, что число осложнений может снизиться от 25 до 50%. Таким образом, в среднем уровень предотвратимости осложнений стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациентов, составил по оценкам экспертов 16,5% (табл. 3).

По результатам исследования выявлена довольно существенная вариация оценок в зависимости от стажа работы. Так, наименее оптимистично выглядят оценки экспертов со средним стажем работы от 5 до 14 лет: по их мнению, уровень предотвратимости осложнений составляет 13,3%, тогда как среди экспертов с небольшим стажем — до 5 лет и со значительным опытом — более 15 лет оценки оказались не только заметно выше, но и очень близки — 17,8–17,9%. Существенно, что и риск стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациентов, эксперты со средним стажем оценивают ниже, чем респонденты как с небольшим, так и со значительным опытом работы. Завершая проведенный анализ, важно отметить, что оценки предотвратимости осложнений рассчитаны только для группы ответивших. Между тем значительная категория экспертов (12,4%) не ответила на вопрос и еще большая — почти четверть респондентов (23,7%) — не смогла определиться с конкретным ответом, указав вариант «другое», но не предложив собственной оценки. Таким образом, почти треть экспертной группы фактически не смогла определиться с вероятной предотвратимостью осложнений стоматологических вмешательств, обусловленных здоровьем пациента.

Опрошенные эксперты склонны достаточно серьезно относиться к риску стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациентов, который, по их мнению, колеблется от 9 до 30% при различных заболеваниях. В связи с этим большинство экспертов (более 60%) считают необходимым иметь полную и достоверную информацию о здоровье пациента, что могут обеспечить только современные технологии хранения и передачи информации в виде электронного паспорта здоровья. В целом более 16% осложнений стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациента, можно предотвратить.

Литература

1. Жижина Н.А., Прохончуков А.А. Патогенетическое значение факторов риска в диагностике и лечении стоматологических заболеваний // Материалы VIII ежегодного научного форума «Стоматология 2006». М., 2006, с. 22–25.

И др. авторы.

Таблица 3

Предотвратимость осложнений стоматологических вмешательств, связанных со здоровьем пациента, %

	Стаж работы			Всего
	до 5 лет	5-14 лет	15 лет и более	
Число осложнений:				
не изменится	4,8	12,5	18,0	14,4
сократится на 10%	23,8	16,7	14,0	16,5
сократится на 10–25%	19,0	29,2	12,0	17,5
сократится на 25–50%	14,3	4,2	22,0	15,5
Другое	23,8	25,0	22,0	23,7
Не ответили	14,3	12,5	12,0	12,4
Итого ...	100,0	100,0	100,0	100,0
Средний уровень предотвратимости, % ¹	17,9	13,3	17,8	16,5

¹ Средний уровень рассчитан только для ответивших.