

№1 (52)

март, 2018

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

ρ τ υ ψ

υ ι ο

π λ κ

φ η γ

В НОМЕРЕ

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Медицинское образование и история медицины
- Гастроэнтерология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам



α

№ 1 (52) март, 2018

УЧРЕДИТЕЛИ



ФГБОУ ВО
«Приволжский
исследовательский
медицинский университет»
Минздрава России



ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

Журнал издается с 2007 года.

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
- Рукописи не возвращаются.
- Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.
- При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
- Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы.
- За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией	Лариса Запорожская
Коммерческий директор	Валерия Шишлова
Рекламный отдел	Татьяна Сыромятникова Татьяна Лукьянова
Ответственный секретарь	Елена Мутовкина
Оформление, верстка	Маргарита Ламовская
Корректор	Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык	Юлия Назаркина

Адрес редакции: 603022
Нижний Новгород,
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.
Тел.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Шесть номеров в год.

Цена свободная.
© Медицинский альманах, 2018



16+



Рецензируемый медицинский
научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ



www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР (СОРЕДАКТОРЫ):

Карякин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, ректор ПИМУ

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук,
профессор кафедры эпидемиологии ПИМУ, член-корреспондент РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник ректора ПИМУ

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей хирургии ПИМУ

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой внутренних болезней ПИМУ, директор
гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа
при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко», руководитель отделения
Российской гастроэнтерологической ассоциации в ПФО

Антипенко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, кафедра неврологии,
психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ

Атдуев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры хирургии ФОИС ПИМУ, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ПИМУ

Клеменова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, проректор по
научной работе ПИМУ

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эпидемиологии, заместитель директора по науке
НИИ профилактической медицины ПИМУ

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической
технологии ПИМУ, член-корреспондент РАЕН

Паршиков Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва ПИМУ

Пичугин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ПИМУ

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ ПИМУ

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС ПИМУ

Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор
по научной работе ПИМУ, заведующий кафедрой онкологии ФПКВ ПИМУ

Халеская Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ

Чекалова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО ПИМУ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

Беленков Юрий Никитич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Брико Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Гафуров Бахтияр Гафурович – доктор медицинских наук, профессор, академик Евроазиатской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

Денисов Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Канцевой Сергей Вениаминович – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

Котельников Геннадий Петрович – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

Лебединский Константин Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Мариевский Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

Оганов Рафаэль Гегамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

Присакарь Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемичану (Кишинёв)

Сергиенко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Глубокоуважаемые читатели!



Настоящий номер журнала «Медицинский альманах», посвященный гастроэнтерологии, содержит большое количество познавательной клинической информации, выходит в преддверии XII Межрегиональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа «Современная гастроэнтерология: что нужно знать практическому врачу?», привлекающей все возрастающее количество специа-

листов различного профиля. Показательным является тот факт, что научные статьи представлены практически из всех регионов Приволжья: Саранска, Ижевска, Перми, Саратова, Самары, Нижнего Новгорода, и посвящены наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии.

Большое значение для практического врача будут иметь статьи Л.В. Матвеевой и соавт., Е.П. Коробейниковой и соавт., О.В. Хлыновой и соавт., Э.И. Полозовой и соавт., Л.В. Лазаренко и соавт., в которых обсуждаются кислото- и Н. рylogi зависимые заболевания. Темы, затронутые в этих работах, несмотря на частые публикации, не теряют своей актуальности. Кроме того, представленные материалы находятся на стыке врачебных специальностей и будут интересны не только гастроэнтерологам, но и кардиологам, эндокринологам, хирургам.

Научные статьи А.Н. Беляева и соавт., О.А. Строковой, посвященные заболеваниям печени и поджелудочной железы, всегда находятся в фокусе специалистов в связи с трудностью диагностики и лечения этих заболеваний.

Хирургическая гастроэнтерология нашла свое отражение в статьях нижегородских ученых.

В.Л. Мартынов и соавт. выдвигают рабочие гипотезы улучшения отдаленных результатов операции по поводу прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

На современном этапе развития колоректальной хирургии существует тенденция к увеличению числа стомированных пациентов. Для пациента проблема ухода за стомой часто выходит на первое место. Треть пациентов с парастомальной грыжей нуждаются в хирургическом лечении, результаты которого представлены в материале А.А. Янышева и соавт.

Работы, несомненно, привлекут внимание широкого круга читателей в связи с распространенностью патологии и социальной значимостью проблемы.

От имени редакции журнала выражаю благодарность авторам публикаций.

Желаем вам интересного и познавательного чтения!

Член редакционной коллегии журнала, директор регионального гастроэнтерологического центра при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко», главный внештатный гастроэнтеролог ПФО, руководитель отделения Российской гастроэнтерологической ассоциации в ПФО, д. м. н., профессор О.П. Алексеева



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

Все статьи журнала размещаются в открытом доступе pdf-формат в Научной электронной библиотеке <http://elibrary.ru/> система РИНЦ и в Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» <https://cyberleninka.ru/>.

Материалы журнала индексируются в поисковых системах:

- **Системе РИНЦ:**
 пятилетний импакт-фактор **0,40**
 десятилетний индекс Хирша **12**
 SCIENCE INDEX **1,706**
- **Google Scholar** (Академия Google):
h5-индекс и h5-медiana равны 7
 (<https://scholar.google.com/citations/>)
- **Index Copernicus Value (ICV)** – равен **64,35**
 (<http://journals.indexcopernicus.com/>)

Публикациям журнала присваивается уникальный буквенно-цифровой идентификатор публикации в глобальном пространстве Интернет **код DOI** (Digital Object Identifier) международным регистрационным агентством **Crossref** (<http://crossref.org/>).

При присвоении статье кода DOI ее аннотация и ключевые слова на английском языке отправляются в общедоступную базу данных **www.doi.org**, затем индексируются поисковыми системами, обеспечивая доступность для поиска по ключевым словам учеными всего мира и повышая вероятность цитирования произведения.

Уважаемые авторы и читатели!



Тепло приветствую вас в очередном номере журнала и надеюсь, что наступивший 2018 год станет для всех нас годом успехов и творческих свершений.

Научный журнал «Медицинский альманах» – для вас, медицинские специалисты и организаторы здравоохранения. Своей основной целью мы считаем оказание помощи в вашей непростой повседневной работе, предоставление актуальной и достоверной информации, имеющей практическое направление. Вот уже десять лет редакционный портфель журнала «Медицинский альманах» открыт для публикации результатов научных исследований, интересных аналитических обзоров, экспертных оценок и описаний сложных клинических случаев. Вы можете читать статьи не только в печатном журнале, но и на медиапортале www.medalmanac.ru в свободном доступе.

Редакция журнала получает большое количество запросов, это позволяет сделать вывод, что большинство читателей и авторов журнала – люди активные, ищущие новые пути и методы в организации медицинской помощи, применении современных технологий и комплексных подходов в диагностике и лечении различных заболеваний. В ваших обращениях и письмах редакция находит не только теплые слова и пожелания, но и деловые замечания. Мы благодарны всем за активную позицию в отношении нашего журнала, ВАШ интерес и поддержка мотивируют редакционную коллегию к развитию и совершенствованию.

Прогресс современной медицины во многом определяется развитием междисциплинарного подхода не только в клинических вопросах, но и совершенствовании организационных методов и систем. Каждый номер журнала «Медицинский альманах» ставит своей целью именно комплексное рассмотрение проблем и перспектив одного из направлений медицинской науки.

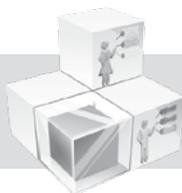
Мы далеки от юбилейной самоуспокоенности и движемся к задуманному. Миссия журнала востребована, и он ее уверенно выполняет. В этом, разумеется, заслуга активной редколлегии и представительного редакционного совета – замечательных людей, которые работают в редакции, авторов, присылающих разнообразные статьи из многих регионов страны. Это делает непростой, но очень интересной задачу отбора текстов для публикации. Не скажу, что в каждой статье преодолеваются границы традиционных дисциплин и в полной мере проявляется междисциплинарный подход, но процесс взаимообогащения разносторонними знаниями экспертов различных специальностей отчетливо просматривается.

Впереди у нас интересные планы и замыслы, и мы приложим все силы для успешного развития журнала. Спасибо всем, кто прошел с нами этот десятилетний путь, мы готовы и хотим вместе с вами двигаться дальше!

*Главный редактор, член-корр. РАН,
д. м. н., профессор В.В. Шкарин*



Организация здравоохранения и общественное здоровье



Healthcare organization and public health

Код специальности ВАК: 14.02.06

**Н.К. Гусева, В.А. Бердугин,
П.С. Зубеев, С.В. Баранова**

Вопросы экспертизы временной нетрудоспособности
и медико-социальной экспертизы при заболеваниях
желудочно-кишечного тракта 8

**N.K. Guseva, V.A. Berdutin,
P.S. Zubeev, S.V. Baranova**

Issues of temporary disability examination and medical
and social examination in the case
of gastrointestinal diseases 8

Медицинское образование и история медицины



Medical education and history of medicine

Код специальности ВАК: 19.00.07

Е.А. Захарова, Ю.М. Ежова

Мотивационная готовность как компонент
психологической готовности к профессиональной
деятельности студентов-медиков 14

E.A. Zakharova, Yu.M. Ezhova

Motivational readiness as part of psychological
readiness to professional activity
of medical students 14

Код специальности ВАК: 07.00.10

Д.А. Изуткин

История становления анатомических театров 19

D.A. Izutkin

History of forming fundamentals of operating theaters 19

К юбилею Нины Александровны Матвеевой 22

To the anniversary of Nina Aleksandrovna Matveeva 22

Гастроэнтерология



Gastroenterology

Код специальности ВАК: 14.03.09; 14.03.03; 03.02.03

**Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева,
Л.С. Мишанина, А.Н. Чудайкин**

Ассоциация сывороточного уровня пепсиногенов
с колонизацией *Helicobacter pylori* слизистой
оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
при язвенной болезни 23

**L.V. Matveeva, R.Kh. Kapkaeva,
L.S. Mishanina, A.N. Chudaikin**

Association of serum level of pepsinogens
with colonization of *Helicobacter pylori* of
the mucous membrane of the stomach and duodenum
in the case of ulcer disease 23

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.28

Е.Р. Коробейникова, Е.Ю. Шкатова

Применение ребамипида в комплексной
терапии эрозивных поражений гастродуоденальной
зоны лиц молодого возраста 26

E.R. Korobeinikova, E.Yu. Shkatova

Application of rebamipide in the complex therapy
of erosive lesions of the gastroduodenal zone
in young patients 26

А.Е. Каратеев

Современные подходы к эффективной
профилактике НПВП-гастропатии 30

A.E. Karateev

Modern approaches to effective prevention
of NSAID gastropathy 30

Код специальности ВАК: 14.03.03

Л.В. Лазаренко, П.В. Косарева

Изучение действия пребиотика с ферментированными
пищевыми волокнами при НПВП-индуцированной
гепатопатии 32

L.V. Lazarenko, P.V. Kosareva

The study of the action of a prebiotic
with fermented dietary fibers in the case
of NSAID induced hepatopathy 32

**Л.И. Буторова, Н.Г. Кадникова, М.А. Осадчук,
Ю.В. Осокин, Т.Э. Плавник,
Р.Г. Плавник, Л.Н. Рассыпнова,
С.Р. Реккель, Г.М. Токмулина**
Тактика поддерживающего лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни через призму «эффективность и безопасность» 37

**Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов,
Н.А. Агафонова, Ю.В. Григорьева, И.П. Солуянова**
Эзомепразол Канон в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. 39

Код специальности ВАК: 14.01.17; 14.01.28

А.А. Гаранин, Э.Э. Адыширин-Заде, А.М. Осадчук
О новом физикальном симптоме в диагностике грыж пищеводного отверстия диафрагмы 43

Код специальности ВАК: 14.01.17

**В.Л. Мартынов, В.Н. Рулев, А.Г. Семенов, Д.Г. Колчин,
В.А. Курилов, А.А. Бодров, М.К. Харламов**
Рабочие гипотезы улучшения отдаленных результатов операции по поводу прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. 48

Код специальности ВАК: 14.01.28

**Э.И. Полозова, И.Е. Трохина, Н.В. Куркина, А.А. Сескина,
Е.В. Пузанова, Э.З. Азизова, С.Г. Абрамова**
Роль комбинированной терапии в коррекции липидного обмена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. ... 55

Код специальности ВАК: 14.01.17; 14.01.28

А.Н. Беляев, С.В. Костин, С.А. Беляев, Н.А. Тюрина
Профилактика функциональных и структурных нарушений поджелудочной железы при остром обтурационном холестазае 59

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.03.03

О.А. Строкова
Хронический билиарный панкреатит: некоторые патогенетические механизмы расстройства кишечного пищеварения 63

Код специальности ВАК: 14.01.04

**Е.В. Жукова, М.А. Куницына,
Е.И. Кашкина, Т.М. Семикина**
Динамика формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа 67

В.В. Стельмах, В.К. Козлов
Внутрипеченочный холестаза: новые возможности патогенетической терапии. 71

**Т.А. Колесова, О.В. Викулова, И.А. Калужских,
И.Г. Кулагина, Т.О. Астафьева**
Опыт применения препарата «Гринтерол» в лечении больных с первичным билиарным циррозом. 73

Н.В. Авдеева
Бактериофаготерапия: особенности и преимущества 74

**L.I. Butorova, N.G. Kadnikova, M.A. Osadchuk,
Yu.V. Osokin, T.E. Plavnik,
R.G. Plavnik, L.N. Rassypnova,
S.R. Rekkel, G.M. Tokmulina**
The tactics of supportive treatment of gastroesophageal reflux disease in terms of efficiency and safety 37

**E.P. Yakovenko, A.V. Yakovenko, A.N. Ivanov,
N.A. Agafonova, Yu.V. Grigorieva, I.P. Soluyanov**
Esomeprazole canon in the treatment of gastroesophageal reflux disease. 39

A.A. Garanin, E.E. Adyshirin-Zade, A.M. Osadchuk
On a new physical symptom in the diagnosis of hernia of the esophageal opening of the diaphragm 43

**V.L. Martynov, V.N. Rulev, A.G. Semenov, D.G. Kolchin,
V.A. Kurilov, A.A. Bodrov, M.K. Kharlamov**
Current hypotheses of improvement of the long-term results of surgery for perforated ulcer of the stomach and duodenum. 48

**E.I. Polozova, I.E. Trokhina, N.V. Kurkina, A.A. Seskina,
E.V. Puzanova, E.Z. Azizova, S.G. Abramova**
The role of combination therapy in lipid metabolism correction in the case of duodenal ulcer. 55

A.N. Belyaev, S.V. Kostin, S.A. Belyaev, N.A. Tyurina
Prevention of functional and structural pancreatic disorders in the case of acute obstructive cholestasis 59

O.A. Strokova
Chronic biliary pancreatitis: certain pathogenetic mechanisms of intestinal digestion disorder. 63

**E.V. Zhukova, M.A. Kunitsyna,
E.I. Kashkina, T.M. Semikina**
Dynamics of the formation of diabetic autonomic neuropathy and gall bladder diseases in patients with type 2 diabetes mellitus 67

V.V. Stelmakh, V.K. Kozlov
Intrahepatic cholestasis: new opportunities for pathogenetic therapy 71

**T.A. Kolesova, O.V. Vikulova, I.A. Kaluzhskikh,
I.G. Kalugina, T.O. Astafieva**
The experience of «Grinterol» application in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis 73

N.V. Avdeeva
Bacteriophage therapy: features and benefits. 74

Код специальности ВАК: 14.01.17

**А.А. Янышев, А.В. Базаев,
А.И. Абелевич, М.А. Лебедева**
Хирургическое лечение парастомальных грыж76

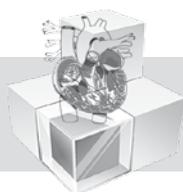
**A.A. Yanyshev, A.V. Bazaev,
A.I. Abelevich, M.A. Lebedeva**
Surgical treatment of parastomal hernias76

Код специальности ВАК: 14.02.01; 14.02.04; 03.03.01

**Р.С. Рахманов, С.А. Разгулин, Т.В. Блинова,
А.Е. Груздева, С.А. Колесов, Л.А. Страхова,
И.А. Умнягина, С.В. Ионкин, Р.Ш. Хайров**
Оценка влияния натуральных продуктов, произведенных
по криогенной технологии, на активность ферментов
при значительных физических нагрузках 80

**R.S. Rakhmanov, S.A. Razgulin, T.V. Blinova,
A.E. Gruzdeva, S.A. Kolesov, L.A. Strakhova,
I.A. Umnyagina, S.V. Ionkin, R.Sh. Khairov**
Assessment of the impact of natural products produced using
the cryogenic technology on the activity of enzymes
in the case of significant physical exertion 80

Сердечно-сосудистая хирургия



Cardiovascular surgery

Код специальности ВАК: 14.01.26

**К.А. Косоногов, М.В. Майорова,
Е.М. Кацубо, А.Я. Косоногов**
Ретроспективный анализ пятилетнего опыта
хирургического лечения неинфекционных
осложнений кардиостимуляции 84

**K.A. Kosonogov, M.V. Maiorova,
E.M. Katsubo, A.Ya. Kosonogov**
Retrospective analysis of five-year experience
of surgical treatment of non-infectious
complications of cardiac pacing 84

Код специальности ВАК: 14.01.05

А.С. Постол, А.В. Выговский, Н.М. Неминуший
ИКД-терапия на современном этапе: возможности
в снижении неадекватных шоков 88

A.S. Postol, A.V. Vygovsky, N.M. Neminsky
ICD therapy at the present stage: opportunities
to reduce inadequate shocks 88

Код специальности ВАК: 14.01.20

**С.И. Чистяков, М.Е. Горячев, Н.В. Емельянов,
Ю.Д. Бричкин, А.Ю. Сморгалов**
Особенности анестезии у пациента с пересаженным
сердцем при выполнении экстракардиальной операции
(клинический случай) 96

**S.I. Chistyakov, M.E. Goryachev, N.V. Emelianov,
Yu.D. Brichkin, A.Yu. Smorkalov**
Anesthesia considerations in a patient with
heart transplantation when performing extracardiac
surgery (clinical case) 96

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.15; 14.03.02

**Г.В. Ковалёва, Л.Ю. Королёва, Н.В. Аминова,
Н.Н. Боровков, С.С. Кузнецов,
Д.С. Злобина, К.И. Самсонова**
Трудности дифференциальной диагностики тромбоэмболии
легочной артерии в терапевтической клинике.
Разрыв дивертикула пищевода, имитирующий
тромбоэмболию легочной артерии (случай из практики) 98

**G.V. Kovaleva, L.Yu. Koroleva, N.V. Amineva,
N.N. Borovkov, S.S. Kuznetsov,
D.S. Zlobina, K.I. Samsonova**
The difficulties in differential diagnosis of pulmonary
thromboembolism in a therapeutic clinic. The rupture
of the diverticulum of esophagus, imitating thromboembolism
of the pulmonary artery (case from practice) 98

Код специальности ВАК: 14.01.04

М.В. Майорова, Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов
Особенности ведения больных хронической
обструктивной болезнью легких, имеющих
различные нарушения ритма101

M.V. Maiorova, N.Yu. Grigorieva, A.N. Kuznetsov
Features of management of patients with chronic
obstructive pulmonary disease having
various rhythm disturbances101

Код специальности ВАК: 14.01.04

**А.Н. Молчанов, Э.М. Идов, И.В. Хрущёв,
А.Б. Гамзаев, Д.А. Ананьев, В.Н. Цеханович,
А.В. Богачев-Прокофьев, И.И. Чернов,
Д.Б. Дробот, А.Б. Глумсков, С.В. Евдокимов**
Результаты протезирования аортального клапана полно-
проточным механическим протезом «МедИнж-СТ»105

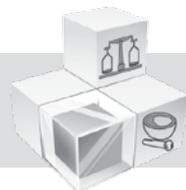
**A.N. Molchanov, E.M. Idov, I.V. Khrushchev,
A.B. Gamzaev, D.A. Ananiev, V.N. Tsekanovich,
A.V. Bogachev-Prokofiev, I.I. Chernov,
D.B. Drobot, A.B. Glumskov, S.V. Evdokimov**
Results of aortic valve replacement with
«MedInzh-ST» full-flow prosthetic cardiac valve105

Код специальности ВАК: 14.02.03; 14.01.05

**Ю.В. Залеская, О.А. Коротенко, А.С. Джумагулова,
Р.Б. Кыдыралиева, В.И. Тен, Т.А. Нелюбова,
Д.М. Мирбакиева, И.С. Сабиров**
Пилотная оценка группы психо-социальных факторов
риска у больных с коронарной болезнью сердца109

**Yu.V. Zalesskaya, O.A. Korotenko, A.S. Dzhumagulova,
R.B. Kydyralieva, V.I. Ten, T.A. Nelyubova,
D.M. Mirbakieva, I.S. Sabirov**
Pilot assessment of a group of psycho-social risk
factors in patients with coronary heart disease109

Фармация



Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.03

А.А. Артеменков
Лекарственное обеспечение населения
и социальное поведение людей при угрозе здоровью113

A.A. Artemenkov
Pharmacological support of the population
and social behavior of people in case of health hazard113

Код специальности ВАК: 14.04.01; 14.04.03

Е.И. Молохова, В.Н. Тарасевич
Актуальные проблемы отечественного фармацевтического
рынка мазей репаративного действия118

E.I. Molokhova, V.N. Tarasevich
Topical problems of the domestic
pharmaceutical market of reparative ointments118

Код специальности ВАК: 14.04.01; 14.04.03

И.В. Гаммель, С.А. Горбунова
Исследование ассортимента лекарственных средств
в твердых желатиновых капсулах121

I.V. Gammel, S.A. Gorbunova
The study of the range of drugs
in hard gelatin capsules121

Исследования по диссертационным темам



Study on theses topics

Код специальности ВАК: 14.02.02

О.С. Федотова, Ю.А. Захарова
Микробиологические аспекты получения препарата
бактериофага против *Acinetobacter baumannii*126

O.S. Fedotova, Yu.A. Zakharova
Microbiological aspects of bacteriophage
preparation vs. *Acinetobacter baumannii*126

Код специальности ВАК: 14.01.10

**О.Б. Немчанинова, Т.Г. Павлова,
О.Н. Позднякова, Е.В. Свечникова**
Влияние отдельных составляющих образа жизни
на тяжесть клинического течения у больных
псориазом на территории Кемеровской области130

**O.B. Nemchaninova, T.G. Pavlova,
O.N. Pozdnyakova, E.V. Svechnikova**
The influence of individual lifestyle components
on the severity of clinical course in patients
with psoriasis in Kemerovo region130

Код специальности ВАК: 14.01.01

**Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, Н.Н. Никишов,
Т.Г. Ходосова, Х.М. Клемента Апумайта, И.Ю. Журина,
Ю.А. Гагаева, В.О. Вотинцева, А.Р. Хамидова**
Роль перекисного стресса в патогенезе хронического
эндометрита и возможности его коррекции133

**G.O. Grechkanev, T.M. Motovilova, N.N. Nikishov,
T.G. Khodosova, Kh.M. Klemente Apumaita, I.Yu. Zhurina,
Yu.A. Gagaeva, V.O. Votintseva, A.R. Khamidova**
The role of peroxidative stress in the pathogenesis
of chronic endometritis and the possibility of its correction133

Код специальности ВАК: 14.01.16

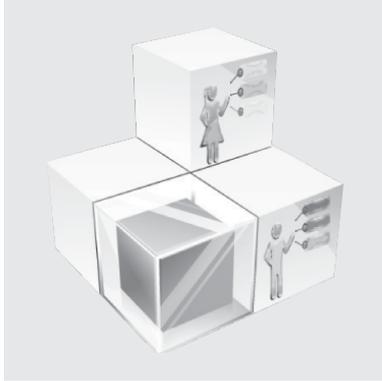
П.В. Рогожкин, Е.А. Бородулина
Коллапсотерапия в лечении туберкулеза легких у больных
сахарным диабетом (клинические примеры)138

P.V. Rogozhkin, E.A. Borodulina
Collapsotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis
in patients with diabetes mellitus (clinical examples)138

Код специальности ВАК: 14.01.04

И.Б. Башкова, Л.В. Тарасова, Е.И. Бусалаева
Ревматическая полимиалгия142

I.B. Bashkova, L.V. Tarasova, E.I. Busalaeva
Polymyalgia rheumatica142



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.2:616.33/.34-036.866

Код специальности ВАК: 14.02.06

ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Н.К. Гусева¹, В.А. Бердугин², П.С. Зубеев^{1,3}, С.В. Баранова³,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, г. Н. Новгород,

³ГБУЗ НО «Городская больница № 33», г. Н. Новгород

Бердугин Виталий Анатольевич – e-mail: vberdt@gmail.com

Дата поступления
18.01.2018

Во введении статьи говорится о том, что распространенность патологии органов пищеварения хорошо известна. Наиболее часто встречающиеся заболевания, например гастриты, чаще других фигурируют при экспертизе временной нетрудоспособности. В случае наличия у больных резко выраженного болевого синдрома, диспептических расстройств, дефицита массы тела, значительных нарушений секреторной и моторно-эвакуаторной функции гастро-дуоденальной системы, а также присоединения панкреатита, холецистита, гепатита с резким нарушением функции печени и поджелудочной железы, авторы рекомендуют решать вопрос о направлении на медико-социальную экспертизу (МСЭ) для установления группы инвалидности. Существуют проблемы и с направлением и освидетельствованием граждан в учреждениях медико-социальной экспертизы. Причинами невыполнения стандартов медицинской помощи являются главным образом низкое ресурсное и информационное обеспечение и низкая правовая грамотность медицинских работников. **Целью исследования** было проведение анализа контингента граждан, направленных на врачебную комиссию (ВК) с целью продления листков нетрудоспособности и направления на МСЭ. **Методика и материалы исследования:** объектом изучения было выбрано крупное больнично-поликлиническое объединение со стационаром на 637 коек и поликлиникой на 834 посещения в смену. В среднем ежегодно 69% всех больных, прошедших стационарное лечение в исследуемой организации, были направлены в стационар по экстренным показаниям. **Результаты и их обсуждение:** исследование показало, что среди общего числа обращений на ВК с целью продления листка нетрудоспособности, обращения по поводу болезней органов пищеварения составили 9,9%, причем из них 39,2% – обращения по поводу злокачественных новообразований с локализацией в органах пищеварения. **Основные выводы:** за последние пять лет в Нижегородской области наблюдается рост заболеваемости, распространенности и первичного выхода на инвалидность больных с патологией органов пищеварения, а также рост первичного выхода на инвалидность больных со злокачественными новообразованиями, среди которых много опухолей желудочно-кишечного тракта; лица со злокачественными новообразованиями органов пищеварения составляют основной контингент гастро-энтерологических больных, направленных на МСЭ, как первично, так и повторно.

Ключевые слова: временная нетрудоспособность, медико-социальная экспертиза, врачебная комиссия, патология органов пищеварения.

The article deals with the fact that the prevalence of the pathology of the digestive organs is well known. The most common diseases, for example, gastritis most often appear in the examination of temporary disability. In the case of severe pain syndrome, dyspeptic disorders, body weight deficiency, significant disorders of the secretory and motor-evacuation function of the gastro-duodenal system, as well as pancreatitis, cholecystitis, hepatitis with a sharp disruption of the liver and pancreas, the authors recommend to solve the question of referring to medical and social expertise for establishing a group of disabilities. There are problems in the direction and examination of citizens in institutions of medical and social expertise (MSE). The reasons for not meeting the standards of medical care are mainly low resource and information provision and low legal literacy of medical workers. **The purpose of the study** was to conduct an analysis of the contingent of citizens sent to the medical commission with a view to prolonging the sheets of disability and referral to MSE. **Methods and materials of the study:** a large hospital-polyclinic association with a hospital for 637 beds and a polyclinic for 834 visits per shift was selected for study. On average, 69% of all patients who underwent inpatient treatment in the study organization were sent to the hospital on an emergency basis every year. **Results and their discussion:** the study showed that among the total number of complaints to the medical commission for the purpose of prolonging the leaflet of disability, appeals for diseases of the digestive organs were 9,9%, of which 39,2% were treatment for malignant tumors with localization in the digestive organs. **The main conclusions were the following:** over the past 5 years, the incidence, prevalence and primary disability of patients with pathology of the digestive system have increased in the Nizhny Novgorod region, and the primary exit to disability of patients with malignant neoplasms, including many tumors of the gastrointestinal tract; persons with malignant neoplasms of the digestive system constitute the main contingent of gastro-enterological patients, directed to MSE, both primarily and repeatedly.

Key words: temporary incapacity for work, medical and social examination, medical commission, pathology of digestive organs.

Введение

Всем известна распространенность патологии органов пищеварения. В литературе встречаются работы, посвященные исследованию экспертных вопросов при заболеваниях органов пищеварения. Так, наиболее часто встречающиеся заболевания, например гастриты, чаще фигурируют при экспертизе временной нетрудоспособности. Сроки временной нетрудоспособности при обострении хронических гастритов составляют при легких формах гастрита – до 3–5 дней, при среднетяжелой форме – 6–7 дней, при тяжелой форме – не менее 16–18 дней [1]. При обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки временная нетрудоспособность больных при легкой форме течения заболевания составляет 25 дней, при заболевании средней тяжести – до 35 дней, при тяжелой форме до 45–50 дней. В случае наличия у больных резко выраженного болевого синдрома, диспептических расстройств, дефицита массы тела (15–20 кг), значительных нарушений секреторной и моторно-эвакуаторной функции гастро-дуоденальной системы, а также присоединения панкреатита, холецистита, гепатита с резким нарушением функции печени и поджелудочной железы авторы рекомендуют решать вопрос о направлении на медико-социальную экспертизу (МСЭ) для установления группы инвалидности [2].

Из заболеваний печени наиболее частыми видами патологии в практике экспертизы временной нетрудоспособности являются холециститы и гепатиты, чаще инфекционной этиологии. Направляют на МСЭ, как правило, больных, страдающих циррозами печени с тяжелой печеночной недостаточностью. Однако в настоящее время для лечения данной патологии используется трансплантация печени, а в последнее время идут разработки методики децеллюляризации ткани печени для получения пористого матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины [3]. Исследователи отмечают большое значение для прогноза трудоспособности больных качества

медицинской помощи лицам, страдающим хроническим гепатитом, в том числе, в стадии цирроза печени. Авторами было установлено неполное соответствие проведения сбора анамнеза заболевания и диагностических процедур установленным стандартам более чем у 70% обследованных больных, что повлекло за собой постановку неправильного диагноза и некорректное лечение. Причинами невыполнения стандартов медицинской помощи являются главным образом низкое ресурсное и информационное обеспечение и низкая правовая грамотность медицинских работников [4–6].

Некачественное лечение и диагностика болезней органов пищеварения часто приводят к острой хирургической патологии органов брюшной полости, требующей оперативного вмешательства. Среди всех послеоперационных интраабдоминальных осложнений распространенный перитонит занимает первое место, составляя 23,2% случаев, летальность при котором удерживается на уровне 13–20%, возрастая до 50% и выше при развитии полиорганной дисфункции и сепсиса. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности в случаях аппендикулярного перитонита составляют 30–40 дней, острого местного перитонита – 60–90 дней, перитонита с полиорганной недостаточностью – 80–95 дней, с последующим направлением на МСЭ [7].

Следует отметить, что большую роль в проведении медицинской экспертизы при всех заболеваниях, в том числе и патологии органов пищеварения, играют нормативные и законодательные акты. Значительно усложнило проведение медицинской экспертизы введение в практику экспертизы временной нетрудоспособности сроков направления на врачебную комиссию (ВК) для продления листка нетрудоспособности (через 15 дней временной нетрудоспособности) и нового бланка листка нетрудоспособности с 1 июля 2011 г. (ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ст. 59 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»,

приказ Минздрава России от 26.04.2011 № 347-н «Об утверждении формы бланка листка нетрудоспособности»). Утвержденная форма бланка достаточно сложная, а в большинстве медицинских организаций отсутствует оборудование для автоматической обработки листов нетрудоспособности и бланк заполняется вручную, что ведет к множеству ошибок в его оформлении [8, 9].

Существуют проблемы и с направлением и освидетельствованием граждан в учреждениях МСЭ. Некоторые авторы указывают на усложнение процедуры сбора гражданами документов, необходимых для предоставления в бюро МСЭ, возросшую трудоемкость и продолжительность оформления посылочного листа в бюро МСЭ (от 1 до 3 месяцев), усложнение процедуры посещения врачей-специалистов, на отказы в установлении бессрочной инвалидности и др. [10].

В Нижегородской области с 2012 по 2016 г. первичная заболеваемость органов пищеварения выросла на 4,79 на 1000 взрослого населения, распространенность – на 17,13 на 1000 взрослого населения, первичный выход на инвалидность – на 0,12 на 10 000 взрослого населения. Учитывая, что среди новообразований, особенно злокачественных, часто встречается локализация в органах пищева-

рения, следует обратить внимание на рост за исследуемый период распространенности новообразований на 8,61 (на 1000 взрослого населения) и первичного выхода на инвалидности больных злокачественными образованиями – на 1,7 (на 10 000 взрослого населения, таблица 1).

Выше представленные данные свидетельствуют об актуальности изучения вопросов медицинской экспертизы у больных с патологией органов пищеварения.

Цель исследования: провести анализ контингента граждан, направленных на ВК с целью продления листов нетрудоспособности и направления на МСЭ.

Материал и методы

Объектом изучения было выбрано крупное больнично-поликлиническое объединение со стационаром на 637 коек и поликлиникой на 834 посещения в смену. В среднем, ежегодно 69% всех больных, прошедших стационарное лечение в исследуемой организации, были направлены в стационар по экстренным показаниям. В исследуемой медицинской организации широко внедряют современные высокотехнологические методы обследования и лечения, организуют специализированные подразделения и службы.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика первичной заболеваемости болезнями и распространенности болезней органов пищеварения и новообразований (на 1000 взрослого населения), первичного выхода на инвалидность (на 10 000 взрослого населения) по Нижегородской области и Российской Федерации в период с 2012 по 2016 год

Патология органов пищеварения	2012	2013	2014	2015	2016
Первичная заболеваемость	14.92	14.07	16.92	22.17	19.71
Распространенность	68.59	69.66	76.48	81.81	85.72
ЗВУТ	32.23	32.12	29.92	28.59	26.98
Показатели первичного выхода на инвалидность	0.97	0.94	1.01	1.12	1.09
Первичная заболеваемость новообразованиями	15.49	15.10	14.98	15.60	13.36
Распространенность новообразований	51.16	52.47	56.98	57.48	59.77
ЗВУТ злокачественными новообразованиями	18.32	17.98	17.09	19.78	17.43
Показатели первичного выхода на инвалидность больных злокачественными новообразованиями	17.54	17.69	19.34	20.45	19.24

ТАБЛИЦА 2.

Распределение обращений больных с заболеваниями органов пищеварения во ВК в 2015 году по характеру патологии и срокам временной нетрудоспособности в зависимости от возраста

Сроки ВН	До 30 дней			31-100 дней			Более 100 дней			Всего		
	До 30	31-50	Более 50	До 30	31-50	Более 50	До 30	31-50	Более 50	До 30	31-50	Более 50
Заболевания толстого кишечника	13	30	17	5	2	3	1	-	1	19	32	21
ЗНО толстого кишечника	-	5	6	-	20	29	-	4	2	-	29	37
Заболевания верхних отделов ЖКТ	2	1	6	-	2	6	-	-	-	2	3	12
ЗНО верхних отделов ЖКТ	-	-	3	-	-	10	1	1	2	-	1	15
Заболевания поджелудочной железы	1	4	1	-	-	1	-	-	4	1	4	6
ЗНО поджелудочной железы	-	1	4	-	-	7	-	-	5	-	1	16
Заболевания печени	5	12	22	1	2	9	-	-	2	6	14	33
Всего по возрасту	21	53	59	6	26	70	1	5	11	28	84	140
Всего по срокам	133			102			17			11.1, 33.3, 55.6, 252		
В % к итогу	52,8			40,4			6,8			100		

Источником информации послужили журналы работы ВК (форма 035/У) за 2015 и 2016 годы. Сбор статистического материала осуществлялся методом направленного отбора и выкопировки из журнала работы ВК за 2015 г. информации о пациентах с болезнями органов пищеварения, направленных на ВК для продления листов нетрудоспособности (252 обращения), и за 2015–2016 гг. – о лицах, обратившихся на ВК с целью направления на МСЭ (128 обращений), поскольку за один год статистическая совокупность была небольшая и данные могли быть недостоверны. Анализ собранного материала проводился методом табличной сводки, расчета показателей (интенсивных, экстенсивных), формально логического и сравнительного анализа. Исследование проводилось в рамках доверительных границ, установленных с вероятностью безошибочного прогноза $p \geq 0,95$ при $t \geq 2$.

Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что среди общего числа обращений во ВК с целью продления листка нетрудоспособности, обращения по поводу болезней органов пищеварения составили 9,9% ($p > 0,95$), из них 39,2% ($p > 0,95$) – это обращения по поводу злокачественных новообразований с локализацией в органах пищеварения. Причем в 2011 г. доля обращений по поводу заболеваний органов пищеварения составила 8,9% ($p > 0,95$) от общего числа обращений, а в абсолютных цифрах число обращений в 2015 г. увеличилось в 3,4 раза, особенно выросло число обращений со сроками нетрудоспособности до 30 дней (в 8,6 раза). Это связано с изменением сроков направления на ВК для продления листов нетрудоспособности с 30 до 15 дней. Следует также отметить, что около 60% граждан, направленных на ВК с целью продления листка нетрудоспособности и направления на МСЭ, имеют заболевания органов пищеварения как сопутствующую патологию.

Целенаправленное изучение обращений во ВК по поводу продления листов нетрудоспособности больных с заболеваниями и травмами органов пищеварения в 2015 г. показало, что в основном обращения идут в сроки до 30

дней (52,8%), меньше – от 31 до 100 дней (40,4%), еще меньше – более 100 дней ($p > 0,95$). В возрастной структуре обращений больше половины составляют обращения лиц старше 50 лет (предпенсионного и пенсионного возраста), страдающие в основном патологией толстого кишечника – 54,8% от общего числа направленных на ВК, и болезнями печени и поджелудочной железы – 32,1% ($p > 0,95$) (таблица 2).

Обращения больных с неопухоловой патологией толстого кишечника связаны чаще с такими заболеваниями, как геморрой и аппендицит, как правило, требующими оперативного лечения. Эти заболевания быстро лечат, поэтому в этой группе больных 83,3% занимают обращения больных в сроки до 30 дней временной нетрудоспособности ($p > 0,95$). Такая же закономерность отмечается при обращениях по поводу неопухоловых заболеваний поджелудочной железы (в основном обострения хронических панкреатитов), печени и желчевыводящих путей (в основном холециститов), которые тоже имеют сроки временной нетрудоспособности до 30 дней у 70,3% больных ($p > 0,95$).

Следует отметить, что около 40% всех обращений во ВК для продления листов нетрудоспособности составляют обращения больных, имеющих злокачественные новообразования с локализацией в органах пищеварения (39,3%, $p > 0,95$). В структуре обращений таких больных отмечают более длительные сроки временной нетрудоспособности и более высокий возраст больных, что характерно для данной патологии (таблица 3).

В половой структуре обращений лиц с заболеваниями органов пищеварения во ВК с целью продления листка нетрудоспособности преобладают женщины (51,6%), особенно в сроки до 30 дней временной нетрудоспособности (60,9%) и при неопухоловой патологии – 56,0% ($p > 0,95$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что неопухоловые заболевания органов пищеварения быстро лечатся и, как правило, не дают тяжелых последствий.

ТАБЛИЦА 4.

Распределение обращений граждан во ВК с целью первичного направления на МСЭ по характеру патологии и социальному статусу

Характер патологии	Социальный статус			Всего
	Пенсионеры	Неработающие трудоспособного возраста	Работающие трудоспособного возраста	
Злокачественные новообразования толстого кишечника	19	5	7	31
Злокачественные новообразования верхних отделов желудочно-кишечного тракта	11	3	7	21
Злокачественные новообразования печени и поджелудочной железы	3	-	2	5
Заболевание печени и поджелудочной железы	2	1	-	4
Всего	35	9	16	61
В %	57,4	14,8	26,2	100

ТАБЛИЦА 3.

Распределение обращений во ВК больных с заболеваниями и злокачественными новообразованиями органов пищеварения в зависимости от возраста и сроков временной нетрудоспособности

Характер патологии	Злокачественные новообразования (всего 99 обращений)		Заболевания органов пищеварения (всего 100 обращений)	
	Более 60 дней ВН	Возраст более 50 лет	Более 60 дней ВН	Возраст более 50 лет
Основные характеристики	Более 60 дней ВН	Возраст более 50 лет	Более 60 дней ВН	Возраст более 50 лет
Патология толстого кишечника	35	37	6	21
Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта	11	15	2	12
Патология поджелудочной железы	5	16	6	33
Итого	51	68	14	66
В %	51,5	68,7	14,0	66,0

Это подтверждает анализ 128 обращений граждан во ВК с целью направления на МСЭ (первично и повторно). Анализ первичных и повторных обращений проводился отдельно.

Анализ обращений граждан, направленных на МСЭ первично, показал, что основная масса обращений идет по поводу злокачественных новообразований органов пищеварения (93,4% всех больных с патологией органов пищеварения, направленных на МСЭ первично), в основном толстого кишечника (50,8%) и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (34,4%) со злокачественными новообразованиями ротоглотки, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки ($p > 0,95$). Только четыре человека из обследованных больных имели заболевание цирроз печени. Более половины обследованных (59,0%, $p > 0,95$) составляют лица старше 60 лет. Результаты освидетельствования данного контингента больных соответствовали его тяжести: 86,9% пациентов получили первую и вторую группы инвалидности ($p > 0,95$). Отказ в инвалидности получил только один обратившийся с хроническим панкреатитом в возрасте 52 лет. По социальному статусу 57,4% обратившихся граждан составили пенсионеры, а 14,8% – неработающие граждане трудоспособного возраста ($p > 0,95$) (таблица 4).

За исследуемый период на ВК были направлены 67 инвалидов с целью повторного освидетельствования на МСЭ. Данный контингент был тоже достаточно тяжелым (превалировали лица со злокачественными новообразованиями органов пищеварения, в основном второй группы инвалидности). Половина граждан, направленных на повторное

освидетельствование, были в возрасте старше 60 лет. Тяжесть данного контингента подтверждают и результаты переосвидетельствования по тяжести инвалидности и срокам установления инвалидности (таблицы 5, 6).

Анализ таблицы 5 показывает, что наиболее часто направляют на переосвидетельствование инвалидов с патологией органов пищеварения второй группы, которая является, как и следует ожидать, достаточно стабильной (показатель стабильности 65,1%, $p > 0,95$). При повторном освидетельствовании инвалидам второй группы третью группу устанавливают в 2 раза чаще (частичная реабилитация), чем первую группу (утяжеление инвалидности). Третья группа также отличается стабильностью (показатель 57,1%), высоким показателем утяжеления – 42,9% ($p > 0,95$). Следует отметить, что число инвалидов третьей группы, которым при повторном освидетельствовании была установлена вторая группа инвалидности, намного выше, чем число инвалидов, которым инвалидность не установлена, что не характерно для третьей группы инвалидности, но соответствует тяжести патологии.

Косвенным свидетельством тяжести инвалидности и сомнительного реабилитационного прогноза являются сроки, на которые устанавливают инвалидность. Инвалидам, имеющим заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем органов, отсутствие положительных результатов реабилитационных мероприятий, группа инвалидности устанавливается без указания срока переосвидетельствования. Больным, повторно направленным на МСЭ за исследуемый период, в 7 раз чаще устанавливали группу инвалидности без

ТАБЛИЦА 5.

Распределение граждан, повторно направленных на МСЭ по результатам освидетельствования в зависимости от группы инвалидности

Группа инвалидности до переосвидетельствования	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Нет группы	Всего
	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
ЗНО толстого кишечника	1	-	-	3	16	6	-	5	7	2	40
ЗНО верхних отделов ЖКТ	-	-	-	2	8	2	-	4	5	-	21
Заболевания печени	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	6
Всего	1	-	-	5	28	10	-	9	12	2	67
	1			43			21			2	67

ТАБЛИЦА 6.

Сравнительный анализ контингентов больных с патологией органов пищеварения первично и повторно направленных на МСЭ по возрасту и результатам освидетельствования

Характер освидетельствования	Первично					Повторно				
	Возраст более 60 лет	Результаты освидетельствования по группам			Инвал-ть бессрочно	Возраст более 60 лет	Результаты освидетельствования по группам			Инвал-ть бессрочно
		1	2	3			1	2	3	
ЗНО толстого кишечника	19	5	21	5	-	22	4	21	13	10
ЗНО верхних отделов ЖКТ	12	4	15	2	2	12	2	12	7	9
ЗНО печени и поджел. железы	3	4	1	-	-	-	-	-	-	-
Заболевания печени и поджел. железы	2	-	3	-	1	-	-	4	2	1
Всего	36	13	40	7	3	34	6	37	22	20
В %	59,0	21,3	65,6	11,5	4,9	50,7	9,0	55,2	32,8	29,9

указания срока переосвидетельствования, чем гражданам, направленным на МСЭ первично ($t=4,03$).

Таким, образом, сравнительный анализ результатов исследования контингентов больных с патологией органов пищеварения, первично и повторно направленных на МСЭ, показал (табл. 6):

1) оба контингента больных достаточно тяжелые по характеру патологии, возрасту пациентов и результатам освидетельствования;

2) при первичном освидетельствовании реже устанавливают 3-ю группу инвалидности ($t=3,03$) и инвалидность без указания срока переосвидетельствования ($t=4,03$);

3) при повторном освидетельствовании чаще устанавливают 3-ю группу инвалидности, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий таким больным.

Выводы

1. За последние пять лет в области наблюдается рост заболеваемости, распространенности и первичного выхода на инвалидность больных с патологией органов пищеварения, а также рост первичного выхода на инвалидность больных со злокачественными новообразованиями, среди которых много опухолей желудочно-кишечного тракта.

2. Контингент лиц с неопухолевыми заболеваниями органов пищеварения, направленных на ВК для продления листка нетрудоспособности, составляют в основном пациенты, поступившие в экстренном порядке, после оперативных вмешательств, как правило, в возрасте до 50 лет (52,9%), имеющие сроки нетрудоспособности до 30 дней (74,5%).

3. Контингент лиц со злокачественными новообразованиями органов пищеварения составляет 39,3% исследуемой совокупности, в основном это лица старше 50 лет (68,7%), больные, имеющие сроки временной нетрудоспособности более 60 дней (51,5%), с локализацией опухоли в толстом кишечнике – сигмовидной и прямой кишке (66,7%).

4. Лица со злокачественными новообразованиями органов пищеварения составляют основной контингент гастро-энтерологических больных, направленных на МСЭ, как первично, так и повторно (93,4% и 91,0%).

5. Контингент больных, направляемых на МСЭ первично и повторно, достаточно тяжелый, как по возрасту, так и по характеру патологии.

6. По результатам освидетельствования наиболее тяжелым контингентом являются лица, первично направленные на МСЭ, которым устанавливают в 86,9% случаев первую и вторую группы инвалидности (при повторном освидетельствовании – в 67,2% случаев), однако повторно направленным на МСЭ чаще устанавливают инвалидность без указания срока переосвидетельствования.

7. Больные с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, хроническими гепатитами и панкреатитами редко попадают на ВК для решения вопросов медицинской экспертизы, но данные заболева-

ния часто фигурируют как сопутствующие в случае другой основной патологии при направлении на ВК. Очевидно, врачам следует обратить на данную патологию более серьезное внимание в плане поэтапного лечения и отбора больных на МСЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жигалова Н.И. Вопросы экспертизы временной нетрудоспособности у больных гастритом. Заместитель главного врача. 2008. № 2. С. 36-41.

Zhigalova N.I. Voprosy ekspertizy vremennoy netrudospobnosti u bol'nykh gastritom. Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. № 2. S. 36-41.

2. Жигалова Н.И., Саркисов К.А. Медицинская экспертиза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Заместитель главного врача. 2008. № 8. С. 50-57.

Zhigalova N.I., Sarkisov K.A. Meditsinskaya ekspertiza pri yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. № 8. S. 50-57.

3. Боброва М.М., Сафонова Л.А., Агапова О.И. и др. Децеллюризация ткани печени как перспективная технология получения пористого матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины. Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7. № 4. С. 6-13.

Bobrova M.M., Safonova L.A., Agapova O.I. i dr. Detsellyurizatsiya tkani pecheni kak perspektivnaya tekhnologiya polucheniya poristogo matriksa dlya tkanevoy inzhenerii i regenerativnoy meditsiny. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2015. T. 7. № 4. S. 6-13.

4. Еругина М.В., Гроздова Т.Ю., Двоенко О.Г. Организация контроля качества оказания медицинской помощи льготным категориям граждан с циррозом печени. Заместитель главного врача. 2008. № 6. С. 46-54.

Erugina M.V., Grozdova T.Yu. Dvoenko O.G. Organizatsiya kontrolya kachestva okazaniya meditsinskoy pomoshchi l'gotnym kategoriyam grazhdan s tsirrozm pecheni. Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. № 6. S. 46-54.

5. Москвичева М.Г., Щетинин В.Б.; Организация и проведение экспертизы временной нетрудоспособности в медицинской организации. Челябинск: издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2014. 180 с.

Moskvicheva M.G., Shchetinin V.B.; Organizatsiya i provedenie ekspertizy vremennoy netrudospobnosti v meditsinskoy organizatsii. Chelyabinsk: izdatel'stvo Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2014. 180 s.

6. Решетников А.В. Социология медицины. М. 2006. 528 с.

Reshetnikov A.V. Sotsiologiya meditsiny. M. 2006. 528s.

7. Николаева Е.В. Некоторые вопросы медицинской экспертизы при перитоните. Заместитель главного врача. 2008. № 12. С. 38-52.

Nikolaeva E.V. Nekotorye voprosy meditsinskoy ekspertizy pri peritonite. Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. № 12. S. 38-52.

8. Додонов А.Г. Оформление листов нетрудоспособности нового образца. Правовые вопросы в здравоохранении. 2011. № 10. С. 40-55.

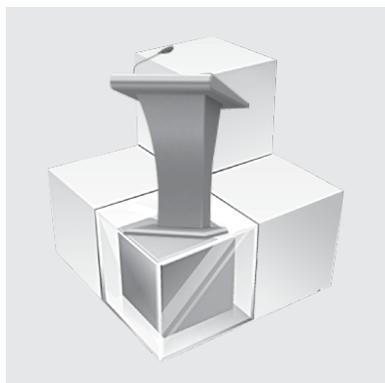
Dodonov A.G. Oformlenie listkov netrudospobnosti novogo obraztsa. Pravovye voprosy v zdravookhraneni. 2011. № 10. S. 40-55.

9. Экспертиза временной нетрудоспособности / Учебно-методическое пособие под ред. проф. В.К. Юрьева и проф. В.А. Глущенко. СПб.: ГПМУ, 2015. 28 с.

Ekspertiza vremennoy netrudospobnosti / Uchebno-metodicheskoe posobie pod red. prof. V.K. Yur'eva i prof. V.A. Glushchenko. SPb.: GPMU, 2015. 28 s.

10. Рысев О.В. Практика освидетельствования граждан в учреждениях МСЭ. Заместитель главного врача. 2008. № 7. С. 40-58.

Rysev O.V. Praktika osvidetel'stovaniya grazhdan v uchrezhdeniyakh MSE. Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. № 7. S. 40-58.



МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 614.23:159.9:378

Код специальности ВАК: 19.00.07

МОТИВАЦИОННАЯ ГОТОВНОСТЬ КАК КОМПОНЕНТ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Е.А. Захарова, Ю.М. Ежова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Захарова Евгения Альбиновна – e-mail: jaznn@mail.ru

Дата поступления
28.11.2017

В статье рассматривается понятие «психологическая готовность личности к профессиональной деятельности». Приведен ряд определений психологической готовности к деятельности, разных по содержанию и раскрывающих данное понятие с различных сторон. Предметом изучения является структура психологической готовности студентов медицинского вуза к профессии. Особое внимание в составе психологической готовности к профессиональной деятельности уделяется мотивационному компоненту. В статье описаны диагностические процедуры, используемые авторами, а также представлены результаты диагностики профессионально-мотивационного компонента среди студентов медицинского вуза. В заключение обуславливается необходимость психологического сопровождения процесса обучения студентов как условие формирования мотивационной готовности к предстоящей врачебной деятельности.

Ключевые слова: психологическая готовность личности к профессиональной деятельности, профессионально-мотивационный компонент, высшее медицинское образование.

The article deals with the question of the concept of «psychological readiness of an individual for professional activity». Some definitions of psychological readiness to professional activity are shown in the article. They vary in content and show psychological readiness from different sides. The subject of study is the structure of psychological readiness of the medical students to the professional activity. Particular attention is given to the motivational component being a part of psychological readiness of a future doctor for professional medical activity. The diagnostic procedures and results of diagnostics of the professional-motivational component among the students of the Higher Medical Education Institution are described in the article. The conclusion stipulates that the psychological support is considered to be a prerequisite for the formation of motivational readiness for the future medical activity.

Key words: psychological readiness of an individual for professional activity, professional-motivational component, higher medical education.

Введение

В условиях нестабильности социально-экономического обеспечения развития общества, низкой оплатой труда в сфере здравоохранения мотивационные установки студентов-медиков претерпевают негативные изменения. Опрос студентов первого курса лечебного факультета показал, что для многих при выборе желаемой специальности в будущем одним из решающих факторов является ее доходность, т. е. на передний план выступают ценности материального благополучия. Ценностные ориентации в свою очередь оказывают влияние на развитие профессиональных мотивов. В частности, на эту связь указывает Л.М. Хабаева [1]. В современных условиях забывается порой гуманитарная сущность врачебной деятельности и ле-

жащие в ее основе гуманистические принципы. Гуманистическая направленность профессиональной медицинской деятельности мотивационно обуславливает действия специалиста и врачебное поведение.

Целью настоящей работы было определение структуры психологической готовности студентов медицинского вуза к профессии и определение уровня развития профессионально-мотивационного компонента.

Для изучения личности и построения ее психологической модели нам представляется важным интегративный подход, позволяющий рассматривать человека в единстве его телесных, физических и духовных характеристик и, как показывает анализ, пока не реализованный в современных

исследованиях. С позиций интегративного подхода модель личности специалиста рассматривается нами как интегральная характеристика, включающая наряду с общими и специальными знаниями, умениями, определенными практическими навыками в своей области также психологическую готовность к профессиональной деятельности.

Проблема психологической готовности к деятельности, в целом, и особенно к педагогической деятельности, стала предметом широкого теоретического и практического изучения в современных психологических исследованиях.

В теоретическом плане исследованием общих проблем готовности занимались Б.Г. Ананьев, Л.И. Божович, В.В. Давыдов, О.А. Конопкин, Н.Д. Левитов, А.Н. Леонтьев, В.С. Мерлин, В.Н. Мясищев, К.К. Платонов, С.Л. Рубинштейн и др.; изучением психологической готовности личности к деятельности – А.А. Деркач, М.И. Дьяченко, Э.Ф. Зеер, И.А. Зимняя, В.П. Зинченко, Л.А. Кандыбович, В.А. Слостенин, Б.А. Сосновский, В.Д. Шадриков и др.; соотношении психологической готовности и установки рассматривали в своих работах А.С. Прангишвили, Д.Н. Узнадзе и др.

Разные авторы по-разному определяют психологическую суть рассматриваемого нами понятия. Л.С. Выготский, Е.П. Ильин, А.Н. Леонтьев и др. описывают психологическую готовность к деятельности как новообразование, обеспечивающее и характеризующее возможность непрерывного роста личности в настоящем и будущем, ее деятельного отношения к миру и к себе. З.И. Калмыкова считает данный феномен особым состоянием психики, обеспечивающим более высокий уровень достижений в соответствующей деятельности [2]. Л.А. Моисеенко называет психологическую готовность «интегральным образованием» [3]. Б.А. Коссов, С.В. Бирюков, И.К. Валеева, И.П. Шуранова описывают психологическую готовность к профессиональной деятельности как структурное психическое состояние (она характеризуется уверенностью в своих силах, оптимальным уровнем возбуждения, осознанной мотивацией, стремлением к достижению намеченной цели) [4]. М.И. Дьяченко и Л.А. Кандыбович также рассматривают вопросы определения структуры готовности к деятельности и выделяют в ней следующие компоненты:

1. мотивационный (характеризуется положительным отношением к профессии, интересом к ней);
2. ориентационный (связан с представлением об особенностях и условиях профессиональной деятельности, о ее требованиях к личности);
3. операционный (предполагает владение определенными способами и приемами профессиональной деятельности, а также наличие соответствующих знаний, умений, навыков);
4. волевой (определяет самоконтроль личности, умение управлять собой во время выполнения профессиональной деятельности);
5. оценочный (предполагает самооценку своей профессиональной подготовленности и уровень соответствия ее оптимальным профессиональным образцам) [5].

Предложенная структура психологической готовности к деятельности может быть упрощена за счет объединения некоторых компонентов друг с другом. Ориентационный и волевой компоненты могут быть включены в состав операционного компонента. А структура психологической готов-

ности к деятельности может быть сведена к трем ведущим компонентам – мотивационному, операционному и оценочному.

Мотивационная готовность к профессиональной деятельности является компонентом психологической готовности. Ее целенаправленное формирование должно осуществляться уже на первых курсах медицинского вуза, поскольку она в значительной степени оказывает влияние на эффективность предстоящей врачебной деятельности.

В научной литературе существуют различные подходы к пониманию психологической готовности к профессиональной деятельности. Чаще данное понятие рассматривается с позиции деятельностного или личностного подхода. Объектом изучения являются различные аспекты психологической готовности к деятельности. Приведем некоторые определения психологической готовности к деятельности, разные по содержанию и раскрывающие данное понятие с различных сторон. Ю.А. Самарин рассматривает психологическую готовность как состояние, основанное на внутренней установке на активное и целесообразное действие [6]. А.Д. Ганюшкин говорит о психологической готовности как о целостном проявлении субъекта, основанном на интеллектуальных, волевых и эмоциональных свойствах [7]. По мнению М.И. Дьяченко и Л.А. Кандыбовича, психологическая готовность к деятельности представляет собой психическое состояние, отражающее систему интеллектуальных, мотивационных и волевых сторон психики [5]. Ученые одними из первых подняли вопрос о мотивационном компоненте в структуре психологической готовности к деятельности. К.К. Платонов пишет, что психологическая готовность – это результат специальной подготовки к профессии, отражающий уровень развития профессиональных и личностных качеств индивида, необходимый и достаточный для выполнения функциональных обязанностей в объеме данной профессии [8]. В нашем исследовании мы опираемся на определение, данное О.В. Плешаковой. В ее понимании психологическая готовность к профессиональной деятельности представляет собой «ценностное системное личностное новообразование, проявляющееся в период подготовки к профессии, с одной стороны, как качество личности, а с другой стороны, как ее психическое состояние, обеспечивающее целенаправленное развитие и изменение личности для эффективного выполнения будущей профессиональной деятельности» [9].

Проведенный нами анализ материалов по изучению психологической готовности к профессиональной деятельности позволяет сделать вывод, что психологическая готовность человека к определенному виду деятельности имеет сложную структуру, в которой специфика психологического содержания ее компонентов определяется содержательным контекстом сферы проявления, а также особенностями самой личности, ее возможностями, направленностью, активностью, своеобразием ее внутреннего мира.

В современных исследованиях многими учеными подчеркивается, что психологическая готовность к любому виду профессиональной деятельности – это совокупность устойчивых мотивов, относительно независимых от текущих ситуаций (В.Г. Асеев, М.И. Дьяченко, Е.И. Ильин, Л.А. Кандыбович, В.А. Коротков, А.В. Крутецкий, В.С. Мерлин, В.Д. Шадриков и др.).

Через мотивы осуществляется взаимодействие личности с окружающей средой и социальными условиями (Б.Ф. Ломов, С.Л. Рубинштейн, Д.Н. Узнадзе и др.). Мотивационная готовность личности к профессиональной деятельности рассматривается как актуализация у специалиста потребности в личностном и профессиональном саморазвитии в труде. Поэтому мы считаем обоснованным выделение мотивационного компонента в составе психологической готовности личности к профессиональной деятельности.

По мнению В.Г. Леонтьева, мотив – это личностное образование, которое является результатом как аффективной, так и сознательной переработки потребностей, которые имеются у личности в настоящий момент. Таким образом, можно считать, что мотив – это основа значимой для личности деятельности, наполняющая ее смыслом и сопровождающаяся эмоциональными переживаниями и осознанием ценности принятых решений. В.Г. Леонтьев также отмечает, что мотив – это внутренний источник активности человека [10]. Как правило, к мотивационным характеристикам психологической готовности к профессиональной деятельности относят потребность успешно выполнять поставленную задачу, интерес к деятельности, увлечение ею, стремление добиться успеха и показать себя с лучшей стороны.

В психологии чаще всего выделяют два фактора, способствующих развитию мотивации: внутренние мотивы, связанные с процессом труда (мотивация), и внешние стимулы (стимуляция). В случае, когда преобладает внутренняя мотивация, личность направлена на приобретение новых знаний, умений и навыков, на развитие профессиональных способностей, что доставляет человеку удовольствие и радость от трудовой деятельности. В том случае, если преобладают внешние стимулы, для личности на первом месте оказывается значимость выгоды, которую человек может получить в процессе занятий данной профессиональной деятельностью (материальная выгода, карьерный рост, социальное признание).

В психологической литературе отмечен тот факт, что в процессе овладения профессией возрастает роль внутренней мотивации, связанной с самоутверждением человека как профессионала. По мнению А.К. Марковой, смена мотивации, которая доминирует у специалиста в профессиональной деятельности, всегда является индивидуальным процессом и зависит как от личностных особенностей субъекта, так и от способа организации трудовой деятельности, условий труда [11].

Мотивационный компонент психологической готовности личности предполагает наличие у человека определенных потребностей, которые могут быть удовлетворены только в профессиональной деятельности. Характер и природа этих потребностей могут быть чрезвычайно разнообразными. В зависимости от того, как будет происходить удовлетворение этих потребностей, можно судить о том, насколько человек реализуется в профессиональной деятельности.

Определение структуры мотивационного компонента психологической готовности к профессиональной деятельности является одной из наиболее актуальных проблем в области мотивации, так как от ее решения зависит нахождение эффективных путей создания мотивационного компонента.

По мнению Л.И. Божович, в структуру мотивационного компонента включаются потребности и мотивы, различаю-

щиеся не только по содержанию и динамическим свойствам, но и по строению – непосредственные, где побуждение идет от потребности, или опосредованные сознательно поставленной целью [12].

В работах В.Г. Асеева присутствуют два определения структуры мотивационного компонента готовности к деятельности: в более широком контексте она характеризуется двумя составляющими ее сторонами – содержательной и динамической, в более узком – ее составляют потребность в деятельности и внешний по отношению к деятельности мотив, который «определяет конкретную целевую установку»; противоречивое единство этих двух составляющих является движущей силой всякой конкретной деятельности [13].

Материал и методы

Нами была проведена диагностика профессионально-мотивационного компонента психологической готовности к профессиональной деятельности среди студентов первого курса лечебного факультета НижГМА. Мы использовали две диагностические процедуры, кратко описанные ниже.

Методика известного американского психолога Дж. Холланда основана на выделении шести типов личности и ее профессионального окружения – реалистический (Р), исследовательский (И), артистический (А), социальный (С), предпринимательский (П), конвенциональный (К) [14]. С одной стороны, эта типология может рассматриваться как удобная модель профессионального выбора и самоопределения личности, а также оценки особенностей ее профессионально-личностного потенциала. С другой стороны, на основе этой модели возможно построение методики для исследования того, какую роль может играть соответствие или несоответствие характеристик личности выбранному человеком направлению профессионализации в успешности процесса профессиональной подготовки.

В методике изучения типа личности по Дж. Холланду представлены три субтеста, в каждом из которых содержится перечень от 11 до 14 видов деятельности, способностей и карьер, относящихся к вышеназванным шести типам. Испытуемому предлагается отметить в каждом перечне те из них, которые для него подходят (для деятельности), которыми он в наибольшей мере обладает (для способностей) или которые его наиболее интересуют (для перечня карьер). На основании сделанных испытуемым выборов выясняется структура его профессиональных предпочтений и соотношение в его личности признаков шести названных типов, что выражается индивидуальным кодом типа личности. Данные опроса дополняются наблюдениями за испытуемыми с последующим обобщением данных наблюдений.

Анализ преобладающих в личности типов позволяет сделать вывод о характеристиках однородности и дифференцированности предпочтений личности. Испытуемый относился к категории высокооднородной личности, если две первые буквы его кода по методике Дж. Холланда были: РИ, РК, ИР, ИА, АС, СА, СП, ПС, ПК, КП, КР. Средний уровень однородности диагностировался при первых двух буквах кода РА, РП, ИС, ИК, АР, АП, СИ, СК, ПА, ПР, КС, КИ. О низком уровне однородности свидетельствовал код с двумя первыми буквами РС, ИП, АК, СР, ПИ, КА. Соответственно,

испытуемые в нашем исследовании распределялись на три категории. Субъекты с высоким уровнем однородности, в отличие от субъектов с недостаточным уровнем, легче находят удовлетворение в профессии, особенно при соответствии ее индивидуального кода коду профессии.

Показатель дифференцированности определялся по разности баллов, полученных каждым типом в коде испытуемого. Если эта разность меньше 8, то предпочтения испытуемого характеризуются как слабо дифференцированные. В этом случае интересы и профессиональные предпочтения личности недостаточно определены. Личность плохо осознает, что она хочет от своей профессиональной карьеры, а также от профессиональной подготовки к ней. Мы предполагаем, что низкие показатели дифференцированности связаны с низким уровнем мотивации достижений и скорее характеризуют личность, ориентированную на избегание неудач, нежели на достижение успеха. При разности от 10 до 15 баллов диагностировался средний уровень дифференцированности предпочтений. При разности более 19 баллов испытуемый относился к субъектам с высоко дифференцированными предпочтениями. В этом случае можно говорить о четкой определенности интересов и профессиональных предпочтений личности, о ясности целей и намерений профессиональной карьеры и подготовки к ней. Можно ожидать у испытуемых этой категории высокого уровня мотивации достижений и преобладания ориентаций на достижение успеха.

Научные показатели однородности, дифференцированности профессиональных предпочтений, а также степень соответствия индивидуального кода личности коду профессии специалиста-медика составляют в нашем понимании важный компонент мотивационной готовности. Степень соответствия определялась с помощью экспертизы и соотнесения индивидуального кода испытуемого с характеристиками профессии, представленными в профессиограмме и отраженными в образовательном стандарте по специальности профессиональной подготовки студентов.

Также мы использовали методику под названием Опросник терминальных ценностей И.Г. Сенина [15], которая представляет собой компактную и надежную методику, позволяющую изучить терминальные ценности и важные для человека жизненные сферы. Опросник основывается на двух предположениях:

1. жизненные сферы, в той или иной мере представленные у каждого человека, обладают для разных людей различной степенью значимости;

2. в каждой из жизненных сфер реализуются различные для каждого человека желания и стремления, которые являются одним из компонентов направленности его личности.

Опросник позволяет диагностировать преобладание тех или иных терминальных ценностей, которые индивид пытается реализовать в своей жизни. Для анализа нами были приняты такие терминальные ценности, как собственный престиж; высокое материальное положение; креативность; активные социальные контакты; развитие себя; достижения; духовное удовлетворение; сохранение собственной индивидуальности. Данные, полученные по этой процедуре, дополнялись и уточнялись с помощью диспозиционного анализа ценностных ориентаций (перечень терминальных и инструментальных ценностей М. Рокича).

Результаты исследования

Диагностика профессионально-мотивационного компонента психологической готовности студентов к овладению профессиональной деятельностью позволила выявить шесть типов личности на предмет исследования того, какую роль может играть соответствие или несоответствие характеристик личности выбранному студентом направлению профессионализации. Результаты диагностики представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, наиболее популярными являются реалистический, предпринимательский и конвенциональный типы. Наиболее соответствующие медицинской специальности, на наш взгляд, исследовательский и социальный типы личности оказались менее популярными.

Изучение однородности и дифференцированности предпочтений личности показало, что высокооднородных личностей, у которых выявлена четкая определенность интересов и профессиональных предпочтений личности, ясность целей и намерений профессиональной карьеры и подготовки к ней, оказалось всего 17,81%.

Средний уровень дифференцированности предпочтений наблюдался у 32,45% испытуемых, а низкий уровень – у 67,55%, что свидетельствует о слабо дифференцированных предпочтениях личности. В этом случае интересы и профессиональные предпочтения личности недостаточно определены. Низкие показатели дифференцированности предпочтений связаны с низким уровнем мотивации достижений и ха-

ТАБЛИЦА 1.

Результаты констатирующего исследования типов личности студентов (в %, n=243)

Количество испытуемых	Типы личности					
	Реалистический	Исследовательский	Артистический	Социальный	Предпринимательский	Конвенциональный
100%	21,40	12,47	14,32	11,81	20,0	20,0

ТАБЛИЦА 2.

Данные анализа терминальных ценностей студентов-медиков (в %, n=243)

Количество испытуемых	Виды терминальных ценностей							
	Собственный престиж	Высокое материальное положение	Креативность	Социальные контакты	Развитие себя	Достижения	Духовное удовлетворение	Сохранение собственной индивидуальности
100%	27,71	18,21	4,0	—	6,0	12,81	3,87	27,40

рактируют личность, ориентированную, скорее, на избежание неудач, нежели на достижение успеха.

В целом можно утверждать, что такой важный компонент психологической готовности, как мотивационный, находится на низком уровне развития, особенно по характеру осознания сущности профессиональной медицинской деятельности.

Обратимся к анализу результатов исследования ценностно-нравственного компонента психологической готовности студентов.

Изучение терминальных ценностей (опросник И.Г. Сенина) было направлено на диагностику того, какие из них индивид пытается реализовать в своей жизни. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ результатов изучения терминальных ценностей студентов-медиков показал следующее. Самый высокий рейтинг получили:

- «собственный престиж» – 27, 71%;
- «сохранение собственной индивидуальности» – 27,40%;
- «высокое материальное положение» – 18,21%.

Данные такого рода свидетельствуют о том, что наиболее важные для студентов-медиков ценности носят достаточно честолюбивый характер, многие ориентированы на достижение материального благополучия. Такая интерпретация подтверждается также и тем, что такая ценностная ориентация, как «активные социальные контакты», оказалась вовсе не востребованной.

Ценностные характеристики «духовное удовлетворение» и «креативность» получили самые низкие значения, что свидетельствует об отсутствии у студентов творческой активности по отношению к будущей профессии, в частности.

Выводы

Мотивационный компонент психологической готовности во многом определяет успешность профессиональной деятельности, придает ей личностный смысл, задает направление. Однако низкий уровень развития мотивационных характеристик актуализирует необходимость разработки организационно-методических принципов, методов и организационных форм, направленных на формирование мотивационной готовности к профессиональной медицинской деятельности. Исходя из полученных результатов, мы можем сделать вывод, что состояние мотивационной готовности не может быть изначальным. Необходимо создавать специальные условия в виде психологического сопровождения процесса обучения студентов в медицинском вузе. Причем такого рода сопровождение необходимо вводить, начиная с 1-го курса обучения, в период наибольшей сензитивности студентов, когда они находятся на исходной ступени профессионализма, основы которого закладываются в процессе обучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабаева Л.М. Влияние ценностных ориентаций на развитие профессиональной мотивации студентов вуза: автореф. дисс. ... канд. психол. наук: 19.00.13: Москва, 2002. 158 с.
Habaeva L.M. Vliyaniye cennostnykh orientatsiy na razvitiye professional'noj motivatsii studentov vuza: avtoref. diss. ...kand. psihol. nauk: 19.00.13: Moskva, 2002. 158 s.
2. Калмыкова З.И. Продуктивное мышление как основа обучаемости. М.: Педагогика, 1981. 200 с.

Kalmykova Z.I. Produktivnoye myshlenie kak osnova obuchaemosti. M.: Pedagogika, 1981. 200 s.

3. Моисеенко Л.А. Психологическая готовность изобретателей к использованию компьютеров. Вопросы психологии. 1993. № 2. С. 122-125.

Moiseenko L.A. Psihologicheskaya gotovnost' izobretatelej k ispol'zovaniyu komp'yutero. Voprosy psihologii. 1993. № 2. S. 122-125.

4. Коссов Б., Бирюков С., Валеева И., Шуранова И. Психологическая подготовка специалиста. Высш. образ. в России. 1999. № 1. С. 71-75.

Kossov B., Biryukov S, Valeeva I., SHuranova I. Psihologicheskaya podgotovka specialista. Vyssh. obraz. v Rossii. 1999. № 1. S. 71-75.

5. Дьяченко М.И., Кандыбович Л.А. Психологические проблемы готовности к деятельности. Минск: Изд-во БГУ, 1976. 175 с.

D'yachenko M.I., Kandybovich L.A. Psihologicheskie problemy gotovnosti k deyatel'nosti. Minsk: Izd-vo BGU, 1976. 175 s.

6. Самарин Ю.А. Психология студенческого возраста и становление специалиста. Вестник Высшей школы. 1969. № 8. С. 20-21.

Samarin YU.A. Psihologiya studencheskogo vozrasta i stanovlenie specialista. Vestnik Vyshey shkoly. 1969. № 8. S. 20-21.

7. Ганюшкин А.Д. Исследование состояния психологической готовности человека к деятельности в экстремальных условиях: автореф. дисс. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / А.Д. Ганюшкин. – Л., 1972. 22 с.

Ganyushkin A.D. Issledovanie sostoyaniya psihologicheskoy gotovnosti cheloveka k deyatel'nosti v ehkstremaal'nykh usloviyah: avtoref. diss. ... kand. psihol. nauk: 19.00.07 / A.D. Ganyushkin. – L., 1972. 22 s.

8. Платонов Ю.П. Профессионально-педагогическая направленность мастера производственного обучения. Л. 1987. 208 с.

Platonov YU.P. Professional'no-pedagogicheskaya napravlennost' mastera proizvodstvennogo obucheniya. L. 1987. 208 s.

9. Плешакова О.В. Теоретические аспекты психологической готовности к профессиональной деятельности социальных работников. Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. 2006. № 6. С. 141-145.

Pleshakova O.V. Teoreticheskie aspekty psihologicheskoy gotovnosti k professional'noj deyatel'nosti social'nykh rabotnikov. Izvestiya PGPU im. V.G. Belinskogo. 2006. № 6. S. 141-145.

10. Леонтьев В.Г. Психологические механизмы мотивации учебной деятельности. М.: Просвещение, 1999. 142 с.

Leont'ev V.G. Psihologicheskie mekhanizmy motivatsii uchebnoj deyatel'nosti. M.: Prosveshchenie, 1999. 142 s.

11. Маркова А.К., Матис Т.А., Орлов А.Б. Формирование мотивации учения. Кн. для учителя. М.: Просвещение, 1990. 192 с.

Markova A.K., Matis T.A., Orlov A.B. Formirovanie motivatsii ucheniya. Kn. dlya uchitelya. M.: Prosveshchenie, 1990. 192 s.

12. Божович Л.И. Проблема развития мотивационной сферы ребенка // В кн.: Изучение мотивации поведения детей и подростков; под ред. Л.И. Божович, Л.В. Благоннадежной. М. 1972. С. 7-44.

Bozhovich L.I. Problema razvitiya motivatsionnoy sfery rebenka // V kn.: Izuchenie motivatsii povedeniya detej i podrostkov; pod red. L.I. Bozhovich, L.V. Blagonadezhnoj. M. 1972. S. 7-44.

13. Асеев В.Г. Мотивация поведения и формирования личности. М.: Мысль, 2006. 158 с.

Aseev V.G. Motivatsiya povedeniya i formirovaniya lichnosti. M.: Mysl', 2006. 158 s.

14. Асмолов А.Г. Психология личности: Принципы общепсихологического анализа. ИЦ «Академия», 2002. 360 с.

Asmolov A.G. Psihologiya lichnosti: Principy obshchepsihologicheskogo analiza. IC «Akademiya», 2002. 360 s.

15. Сенин И.Г. Опросник терминальных ценностей: руководство. Ярославль: Содействие, 1991. 19 с.

Senin I.G. Oprosnik terminal'nykh cennostej: rukovodstvo. YAroslavl': Sodejstvie, 1991. 19 s.

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ТЕАТРОВ

Д.А. Изуткин,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Изуткин Дмитрий Анатольевич – e-mail: dan55@mail.ru

Дата поступления
30.01.2018

В статье рассматриваются вопросы становления анатомических театров как неотъемлемой части медицины и анатомии, как науки и предмета преподавания. Излагается религиозная и медико-философская основа формирования анатомических театров. Эволюция представлений и анатомических театральных практик показана через призму четырех основных репрезентаций: зрелище, академический процесс, научный процесс и сакральный ритуал. Данные репрезентации соотносятся с такими историческими периодами, как Классическое и Позднее Средневековье и Новое время. Кратко излагается история становления анатомических театров в России.

Ключевые слова: история, анатомический театр, визуализация мертвого тела, медико-философский контекст, анатомические практики.

The questions of formation and development of the anatomical theatres as inseparable part of medicine and anatomy as science and academic discipline are regarded in the article. Prerequisites, as well as, medical and philosophic basis of forming of the anatomical theatres are being narrated. Evolution of notions and anatomical theatric practices is shown through the prism of four basic representations: view, academic process, scientific process and sacred ritual. These representations are being correlated with such historical periods, as the Classic and Late Medieval ages and the New Time period. The history of formation of the anatomical theatres in Russia is shortly narrated

Key words: history, anatomical theatre, visualization of the dead body, medical and philosophic context, anatomical practices.

Вскрытие мертвого человеческого тела как попытка объективизации представлений о Человеке имеет выраженный исторический аспект. Обращение к «внутреннему миру» человека как микрокосму, с одной стороны, диктовалось стремлением проникнуть в его «сущность» и в определенной степени ответить на философский вопрос: «Что есть Человек?» (по выражению немецкого философа И. Канта). Помимо этого, препарирование трупа преследовало цель выйти из рамок понимания смерти как исключительно эмоционального, нравственного, религиозного, эстетического явления и придать этому интеллектуальный и научный характер, как возможности исследования жизни [1].

Автор данной статьи постулирует, что необходимость создания анатомических театров, неизбежно предполагающих визуализацию процесса вскрытия человеческого тела, помимо медицинской, имела выраженную религиозную и философскую основу.

Так, «физическое проникновение» в человеческое тело (особенно в эпохи Классического и Позднего Средневековья) имело в своей основе попытки сопоставить и соотнести противоречивые представления о человеке одновременно как Божественном творении и Природном создании. Подобный дуализм неизбежно требовал переоценки устоявшихся многовековых религиозных суждений и догм о роли и предназначении человека в мире. Вместе с тем схоластическая философия эпохи Классического Средневековья, направленная на философские доказательства существования Бога, ставила человека в определенную зависимость от института церкви, что, в частности, выразилось в утрате уверенности в неповторимости и уникальности человека как индивида и личности. Вследствие этого человеческое Тело и Телесность неизбежно воспринимались через призму устоявшегося, вечного и неизменного.

Стремление познать строение тела человека объяснялось и потребностями медицины с целью накопления знаний о нем

как биологическом существе и стремлением использовать эти знания в практической деятельности врачей. Здесь следует отметить один момент этического характера. Когда идет речь про анатомические вскрытия, то предполагается воздействие на мертвое тело. Однако, в истории медицины имелись случаи вскрытий живых (!) людей с целью изучения прижизненных физиологических функций, о чем будет сказано далее. Философское обоснование в значительной степени обуславливалось вековыми рефлексиями о соотношении в человеке материального и духовного, где носителем материального выступало Тело, а духовного – Душа. При этом предполагалось, что Тело и Душа в человеке взаимосвязаны, но в то же время представляют собой независимые субстанции, существующие в границах человеческой телесности. Тем не менее именно Тело являлось «вместилищем» Души, в границах которого Душа существует и обретает свою независимость. Поэтому «рассеченное» тело человека в определенной степени должно было прояснить ответ как минимум на два вопроса: есть Душа у человека или нет; и если есть – имеет ли она свое материальное воплощение или этот предмет изучения укладывается в рамках исключительно чувственного опыта и Божественных представлений? В этом плане, вскрытие достоверно свидетельствовало, что мертвый человек есть распавшийся единый материальный субстрат внутреннего и внешнего тела, а не души [1].

Тем не менее, первые анатомические вскрытия, имевшие место в Древнем Египте, не ставили задачу изучения данных вопросов. Главной целью бальзамирования было почитание духа умерших с его последующей реинкарнацией в различные объекты природы, включая экзистенциальное тело другого человека. В Римской Империи выдающийся врач и исследователь человеческого организма Гален вскрывал трупы убитых гладиаторов и животных и впервые дал описание анатомии человека, основанное на опытным методе наблюдения в своем классическом труде «О назначении

частей человеческого тела» (*De usu partium corporis humani*) [2].

Здесь необходимо отметить, что, как было указано выше, анатомическое вскрытие, естественно, предполагает воздействие на мертвое тело. Однако в истории медицины есть примеры анатомических вскрытий живых людей. Например, в Александрии известные врачи и исследователи Герофил и Эразистрат периодически вскрывали и тела людей, приговоренных к высшей мере наказания. Так, Д.А. Балалыкин отмечает, что «...при Птоломеях в Египте существовало правило выдачи врачам преступников, приговоренных к смертной казни, для проведения прижизненных вскрытий с целью анатомических исследований» [3]. Подобные вмешательства в телесное пространство живого человека наглядно отражают противоречие (существующее в медицине и в настоящее время) между научной значимостью исследования, с одной стороны, и его этической оценкой – с другой. Согласно современной биоэтике, подобные практики свидетельствуют о реальной конфронтации между интересами медицины, построенной на научно-доказательной основе, и этическими суждениями о «границах дозволенного» в медицине и естественных науках с точки зрения гуманизма и уважения к человеческой личности. Еще во времена Римской Империи А.К. Цельс, характеризуя подобные действия, указывал, что «...наука, призванная охранять здоровье людей, приносит человеку не просто гибель, но самую ужасную» [4].

Тем не менее, в течение многих веков строение человеческого тела представлялось, главным образом, теоретически (т. е. на основании трудов «авторитетов» в области анатомии). Определенную роль также играло восприятие человеческой анатомии исключительно органами чувств (т. н. «*anatomia sensibilis*»), т. е. тело познавалось раньше, чем его визуализировали [5].

Анатомические вскрытия (несмотря на то, что объектом воздействия являлось мертвое тело) с последующими суждениями и рефлексиями в определенной степени отражали взгляд на человека как неповторимую индивидуальность. С другой стороны, этот процесс объективно не мог быть длительным временем ограниченным исключительно рамками медицины как некоей «замкнутой цеховой мудрости», участниками которого выступали исключительно представители медицинских областей знаний. Исходя из вышесказанного, интерес к нему в значительной степени имел и общественный характер, что требовало придания анатомическим вскрытиям характер публичности. Все это явилось важными предпосылками необходимости создания анатомических театров.

Само понятие «анатомический театр» (*theatrum anatomicum* – лат.) совмещает, на первый взгляд, два противоположных явления: стремление познать анатомию человека, с одной стороны, и совмещение в этом познании определенных атрибутов театральности – с другой. Поэтому, вся история анатомических вскрытий отражает сложную динамику их перехода от развлекательного зрелища к академическому и научному процессам.

Со второй половины XV в. начинают создаваться специальные проекты анатомических театров с учетом целей, которые он преследовал. Например, это мог быть «...временный амфитеатр, который лучше возводить в простор-

ном и хорошо проветриваемом помещении, располагая сиденья кругом. Места должны распределяться в зависимости от ранга присутствующих. Контроль и соблюдение порядка возложены на управляющего, несколько сторожей должны следить за тем, чтобы в театр не проникли зеваки. Для ночного времени необходимо держать под рукой факелы. Труп помещают в центр на высокую скамью, в хорошо освещенное и удобное для вскрытия место» [6]. «Постройка должна быть деревянной, иметь форму полукруга и два или три яруса. Зрители будут рассаживаться в иерархическом порядке, где точкой отсчета служит труп. ...Кроме того, предусматривается, что извлеченные из тела части будут носить по рядам театра и показывать каждому для большей очевидности» [6].

Остается открытым вопрос о том, кто были, собственно говоря, зрители и что понималось под «рангом присутствующих»? Было ли это формальное ранжирование внутри преподавательского состава или оно допускало к присутствию лиц немедицинских профессий и зависело от их социального положения? Вполне вероятно, что в самом начале становления анатомических театров, когда анатомия еще не имела своего научного обоснования и не обрела официального статуса обязательной академической дисциплины, публика могла состоять из людей различных сословий и профессий, включая, естественно, врачей и докторов медицины. Отсюда логично предположить, что в эпоху Классического Средневековья и Возрождения, помимо учебных и научных целей, они одновременно и неизбежно содержали в себе и атрибуты зрелища, и эта зрелищность поддерживалась часто неосознаваемым стремлением к разрешению противоречия между восприятием человека как творения Бога, с одной стороны, и материального субстрата – с другой. Отсюда, зрелище препарированного тела на уровне сознания имело характер своеобразного познавательного катарсиса и неминуемо вело к пониманию человека как природного существа.

Первые примеры анатомических вскрытий с академической целью имели место в первой четверти XIII века в Болонье. С 1340 г. они начались в Монпелье, а в Париже стали регулярными с 1477 г. [5]. Основным предназначением расчленения тела человека, когда оно приобрело характер «публичности», стало подтверждение или опровержение тех или иных представлений Галена о человеческой анатомии [5]. Сам процесс анатомирования предусматривал, что «проведением сеансов руководил профессор, с кафедры читающий и комментировавший авторитетные тексты. Ему помогал демонстратор, показывавший присутствующим то, о чем говорил профессор, меж тем как обработка трупов обычно доверялась хирургу или цирюльнику» [6]. При этом на медицинских факультетах различных университетов существовали определенные правила «присутствия» учащихся во время вскрытий. Так, в регламенте Болонского университета было, в частности, записано, что «...не более 20 человек может присутствовать на вскрытии мужчины и не более 30 на вскрытии женского тела. И никто не может присутствовать на вскрытии, пока он не проучился медицине два полных года и не начал учиться третий год, даже если он посещал лекции в запрещенное время. И тот, кто однажды видел вскрытие мужчины, не может присутствовать на другом в том же году. Кто присутствовал дважды, не может

в Болонье присутствовать снова, за исключением вскрытия женщины, которое он может видеть один раз и не более, независимо от того, видел ли он вскрытие мужчины» [7].

В начале XVI в. анатомические вскрытия имели, в основном, временный характер, т. к. не были полностью «привязаны» к академическому процессу на медицинских факультетах. В официальном статусе именно театра они начинают регулярно функционировать с эпохи Позднего Возрождения. Так, считается, что во Франции одним из первых собственный анатомический театр на медицинском факультете университета в Монпелье начал действовать с 1556 года, а первые постоянные театры появились на медицинских факультетах Падуанского (1584) [5], Лейденского (1597) и Болонского (1637) [8] университетов.

Визуализация вскрытия человеческих трупов в период Классического и Позднего Средневековья, несомненно, имела сакральный характер и как напоминание человеку о бренности его существования, и как попытка осознания своей телесности и биологической природы. Помимо этого, как указывалось выше, желание «лицезреть» процесс вскрытия в значительной степени мотивировалось желанием разрешить другие вопросы: действительно ли есть у человека Душа, имеет ли она материальное воплощение и где она локализуется? Анатомическое вскрытие давало однозначный ответ на этот вопрос.

В эпоху Нового времени (XVII–XIX вв.), когда опытный метод наблюдения в науке становится основным способом познания мира и формируется общественная толерантность к заключениям, построенным на доказательной медицине, анатомические театры практически теряют функцию сакральности и приобретают научно-академический характер. Тем не менее, еще в XVIII в. термин «анатомический театр» и его практическое воплощение не утратили атрибутов театральности и зрелищности. В частности, указание на то, что «анатомические театры, рассеянные по улочкам Латинского квартала, вызывают серьезную озабоченность гигиенистов...» [9] говорит о том, что представления «развлекательно-балаганного» характера продолжали иметь место.

В России первые анатомические вскрытия соотносятся к периоду правления Петра I и связаны, в первую очередь, с организацией и деятельностью госпитальных школ. Взаимосвязь анатомии и хирургии, как одна из характерных черт, присущих учебному процессу в этих школах, обязательно предполагала анатомирование человеческих трупов и являлась основой любого хирургического вмешательства.

Другой предпосылкой становления анатомических театров в России явилось создание в Санкт-Петербурге кунсткамеры (т. н. «кабинет монстров»), где содержались анатомические препараты с врожденными патологиями развития.

В первой половине XIX в. анатомические театры начинают создаваться в ряде российских университетов с медицинскими факультетами и приобретают академический статус как обязательный и неотъемлемый компонент учебно-педагогического процесса. Так, один из крупных театров был построен в 30-е годы при Казанском университете. В целом, следует отметить, что с самого начала становления своей деятельности анатомические театры в России (в отличие от западно-европейских) преследовали главную цель: реализовать тесную связь между теоретической и практической медициной, в которой анатомический театр

являлся примером опытного метода наблюдения в учебном и исследовательском процессах.

Таким образом, вся история становления и дальнейшего развития анатомических театров отражает весьма сложную и противоречивую динамику взаимосвязи между элементами театральности (зрелищность и привлекательность), познавательности (изучение анатомии и физиологии человека) и сакральности (попытка обнаружения и идентификации Души в человеческом теле посредством анатомических вскрытий). В разные периоды человеческой истории данное соотношение менялось в зависимости от морально-этических ценностей, доминирующих в обществе, представлений о возможностях человеческого разума в познании мира и человека в мире, а также научных достижений в области медицины и естественных наук, все более приобретаемая учебную и научно-исследовательскую значимость. Тем не менее, несмотря на преимущественный познавательный характер, визуализация процесса препарирования человеческого тела на уровне индивидуального сознания и органов чувств и в настоящее время, по-прежнему, несет в себе элементы и зрелищности, и сакральности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сальникова Е.В. Анатомический театр в контексте истории носителей визуальной информации. Человек и культура. 2012. № 1. С. 65–101.
Sal'nikova E.V. Anatomicheskij teatr v kontekste istorii nositelej vizualnoj informacii. Chelovek i kul'tura. 2012. № 1. S. 65–101.
2. Гален К. О назначении частей человеческого тела / Под ред. В.Н. Терновского. М.: Изд-во «Медицина», 1971. 542 с.
Galen K. O naznachenii chastej chelovecheskogo tela / Pod red. V.N. Ternovskogo. M.: Izd-vo «Medicina», 1971. 542 s.
3. Балалыкин Д.А. Зарождение медицины как науки в период до XVII в. М.: Весть, 2013. 256 с.
Balalykin D.A. Zarozhdenie mediciny kak nauki v period do XVII v. M.: Vest', 2013. 256 s.
4. Цельс А.К. Цит. по Бергер Е.Е., Турская М.С. Хрестоматия по истории медицины: учебное пособие / Под ред. проф. Д.А. Балалыкина. М.: Литтерра, 2012. 624 с.
Tsel's A.K. Cit. po Berger E.E., Tutorskaya M.S. Xrestomatija po istorii mediciny: uchebnoe posobie / Pod red. prof. D.A. Balalykina. M.: Litterra, 2012. 624 s.
5. Ж. ле Гофф, Н. Трюон. История тел в Средние века. М.: Текст, 2008. 189 с.
Zh. le Goff, N. Tryuon. Istoriya tela v Srednie veka. M.: Tekst, 2008. 189 s.
6. История тела. От Ренессанса до эпохи Просвещения / Под ред. А. Корбена, Ж. Куртина, Ж. Вигарелло. Т. I. М.: Новое литературное обозрение, 2012. 466 с.
Istoriya tela. Ot Renessansa do epoxi Prosveshheniya / Pod red. A. Korbena, Zh. Kurtina, Zh. Vigarello. T. I. M.: Novoe literaturnoe obozrenie, 2012. 466 s.
7. Бергер Е.Е., Турская М.С. Хрестоматия по истории медицины: учебное пособие / Под ред. проф. Д.А. Балалыкина. М.: Литтерра, 2012. 624 с.
Berger E.E., Tutorskaya M.S. Xrestomatija po istorii mediciny: uchebnoe posobie / Pod red. prof. D.A. Balalykina. M.: Litterra, 2012. 624 s.
8. Яшина В.С., Ермолаева Е.В. История анатомических театров // Бюллетень медицинских интернет конференций. Вып. 12. Т. 5. 2015. С. 1486.
Yashina V.S., Ermolaeva E.V. Istoriya anatomicheskix teatrov // Byulleten' medicinskix internet konferenzij. Vyp. 12. T. 5. 2015. S. 1486.
9. История тела. От Великой французской революции до Первой Мировой войны / Под ред. А. Корбена, Ж. Куртина, Ж. Вигарелло. Т. II. М.: Новое литературное обозрение. 2014. 374 с.
Istoriya tela. Ot Velikoj Francuzskoj revolyuzii do Pervoj Mirovoj vojny. Pod red. A. Korbena, Zh. Kurtina, Zh. Vigarello. T. II. M.: Novoe literaturnoe obozrenie, 2014. 374 s.

УДК: 614.23:613(061)

К ЮБИЛЕЮ НИНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ МАТВЕЕВОЙ

В январе 2018 года отметила свой юбилей доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены, академик Евро-Азиатской академии медицинских наук и Академии гуманитарных наук **Нина Александровна Матвеева**.

Нина Александровна родилась в 1938 г. в г. Чимкенте Казахской ССР в семье служащих. В 1961 г. окончила санитарно-гигиенический факультет I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова по специальности «медико-санитарное дело», затем была принята в очную аспирантуру на кафедру гигиены детей и подростков, по окончании которой защитила кандидатскую диссертацию. С 1966 по 1971 г. работала в Горьковском научно-исследовательском педиатрическом институте руководителем организационно-методического отдела.

В 1971 г. возглавила открывшийся в Горьковском медицинском институте курс гигиены детей и подростков. В 1986 г. защитила докторскую диссертацию по теме «Гигиенические основы учебной деятельности и оценки здоровья школьников в зависимости от особенностей морфофункционального развития». С 1987 по 2013 г. заведовала кафедрой общей гигиены и экологии. В период с 1991 по 2006 г. являлась председателем Докторского диссертационного совета по специальности «гигиена, эпидемиология». С 2013 г. по настоящее время – профессор кафедры гигиены.

Нина Александровна является ведущим специалистом по гигиене детей и подростков в Нижнем Новгороде. Под её руководством сформировалось научное направление «Мониторинг здоровья населения в условиях экологического риска разного уровня». Благодаря её научной деятельности по изучению физического развития и комплексной оценке состояния здоровья городского и сельского детского населения в 70–80-е годы XX века были разработаны рекомендации для регионального нижегородского мониторинга здоровья. В связи с реформированием системы образования в 80-е годы проведено углубленное изучение внутригрупповых особенностей физического развития детей для обоснования дифференцированного приема в школу детей разного биологического возраста и психолого-педагогической готовности к систематическому обучению. Под руководством Нины Александровны на кафедре были обоснованы особенности секулярного тренда и региональная система мониторинга состояния здоровья школьников. За время исследований на кафедре накопились данные о состоянии здоровья и физическом развитии более чем 20 тыс. детей и подростков, а также о факторах среды обитания, форми-



рующих их здоровье. С 1980 г. педиатры города и области пользуются периодически обновляемыми центильными нормативами физического развития и функциональных резервов городских и сельских детей, разработанными специалистами НижГМА. Нина Александровна ведет активную педагогическую и научную деятельность на кафедре, продолжает изучать актуальные проблемы гигиены.

На протяжении многих лет Н.А. Матвеева являлась членом Всесоюзной проблемной комиссии «Научные основы гигиены детей и подростков», а в настоящее время – Межведомственного совета «Научные проблемы гигиены и охраны здоровья детей и подростков». Это позволяет развивать творческие и личные контакты с высококвалифицированными специалистами Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и других городов России.

Н.А. Матвеевой опубликовано более 200 научных работ, в том числе 3 монографии в соавторстве, а также учебник «Гигиена и экология человека», который стал победителем IV книжной премии «Золотой фонд» издательства «КноРус» – лауреатом в номинации «Признанный лидер» (за 2016–2017 гг.).

Под руководством Н.А. Матвеевой были защищены 27 кандидатских, 4 докторские диссертации. В настоящее время Нина Александровна оказывает консультативную помощь при выполнении нескольких кандидатских диссертаций.

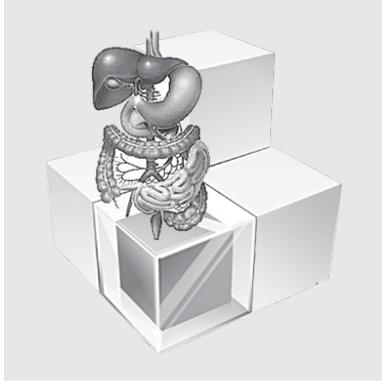
Н.А. Матвеева и её ученики принимают активное участие в работе международных и всероссийских конгрессов, конференций, совещаний по актуальным проблемам гигиены.

Нина Александровна является высококвалифицированным педагогом, её лекции и занятия отличаются всесторонней проработкой исследуемой проблемы, четкостью и логичностью изложения, использованием современных педагогических технологий и технических средств обучения. Нина Александровна читает лекции и проводит практические занятия на английском языке для иностранных студентов.

Н.А. Матвеева награждена большой бронзовой медалью Гааза «Спешите делать добро», знаком «Отличник здравоохранения», имеет звание «Ветеран труда».

Ректорат, коллеги, коллектив издательства журнала, друзья и ученики поздравляют Нину Александровну и желают ей крепкого здоровья, творческих успехов и талантливых учеников!

МА



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.33/.342-018.6-002.4-073

Код специальности ВАК: 14.03.09; 14.03.03; 03.02.03

АССОЦИАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ПЕПСИНОГЕНОВ С КОЛОНИЗАЦИЕЙ HELICOBACTER PYLORI СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, Л.С. Мишанина, А.Н. Чудайкин,
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Медицинский институт, г. Саранск

Матвеева Любовь Васильевна – e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Дата поступления
15.01.2018

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у большинства больных ассоциирована с *Helicobacter (H.) pylori*. **Цель исследования:** определить сывороточный уровень пепсиногенов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации язвенного дефекта и колонизации слизистой оболочки *H. pylori*. **Материал и методы.** 30 здоровым добровольцам, 100 больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки проводили эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией, микроскопическим, гистологическим исследованием биоптатов, Хелпил-тест. Уровень пепсиногенов определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Больных язвенной болезнью разделили на группы по наличию/отсутствию *H. pylori*. Сывороточный уровень пепсиногенов у больных превышал значения здоровых добровольцев, определялся локализацией язвенного дефекта (больше при поражении желудка), находился в прямой зависимости от колонизации слизистой оболочки *H. pylori*. **Заключение.** Количество пепсиногенов в сыворотке крови и их ассоциацию с *H. pylori* следует учитывать при персонализированном назначении антисекреторных и антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: пепсиноген, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, слизистая оболочка, воспаление.

Ulcers disease stomach and duodenal ulcer, most patients associated with *Helicobacter (H.) pylori*. **The aim of the study** was to determine the serum level of pepsinogen when ulcers stomach and duodenal ulcers, depending on the localization of the ulcer and colonization of the mucosa by *H. pylori*. **Material and methods.** 30 healthy volunteers, 100 patients with gastric ulcer and duodenal ulcer was performed esophagogastroduodenoscopy with biopsy, microscopic, histological examination of the biopsy material, Helpil-test. The level of pepsinogen was determined by ELISA. **Results.** Patients with peptic ulcer were divided into groups according to the presence/absence of *H. pylori*. The serum level of pepsinogen patients exceeded the values of healthy volunteers, is determined by the location of the ulcer (more than with the defeat of the stomach), was in direct proportion to the colonization of the mucosa by *H. pylori*. **Conclusion.** The number of pepsinogens in serum and their association with *H. pylori* should be considered when personalized the appointment of antisecretory and antibacterial drugs.

Key words: pepsinogen, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, mucosa, inflammation.

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, основным морфологическим проявлением которого является язва желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, развивающаяся на фоне хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter (H.) pylori* [1, 2].

Согласно современным представлениям [3], инфекция *H. pylori* играет ведущую роль в этиопатогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ), способствуя нарушению

нормомикробиоценоза и развитию дисбиоза мукозной микробиоты [4], индуцируя воспалительный процесс и продукцию цитокинов, эйкозаноидов и др. медиаторов [5].

У взрослых лиц, страдающих ЯБ желудка, *H. pylori* выявляют в 70–85%, ЯБ двенадцатиперстной кишки – в 90–95% случаев [6].

Ранее установлено [7–9], что *H. pylori* и продукты их метаболизма активируют в слизистой оболочке (СО) желудка

нейтрофилами, моноцитами интерлейкина 8 и туморнекротизирующего фактора- α , которые ингибируют синтез соматостатина D-клетками антрального отдела желудка, стимулируют освобождение гастрина G-клетками и способствуют увеличению секреции соляной кислоты и пепсиногенов. При этом по данным И.Г. Джитава и соавт. [10], у больных пожилого возраста ЯБ возникает на фоне нормальной или пониженной секреции желудка, в патогенезе преобладают нарушения моторики ГДЗ, микроциркуляции и трофики СО, часто без инфекции *H. pylori*.

Цель исследования: определить сывороточный уровень пепсиногенов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации язвенного дефекта и колонизации слизистой оболочки *H. pylori*.

Материал и методы

Клинической базой стали гастроэнтерологическое, эндоскопическое отделения ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница», отделения эндоскопии, ультразвуковой диагностики, клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РМ «Поликлиника № 4».

В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев (16 (53,3%) мужчин, 14 (46,7%) женщин, средний возраст – 28,65±3,01 года), не имеющих на момент обследования признаков острых и обострения хронических заболеваний. 50 больных ЯБ желудка и 50 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки составили группы сравнения. Язвенные дефекты были одиночными, значимых различий по размерам язв не отмечалось. Критерием включения в исследуемые группы было наличие письменного информированного согласия участников.

При эзофагогастродуоденоскопии проводили забор биоптатов с пристеночной слизью с последующим микроскопическим, гистологическим исследованием.

Наличие и выраженность обсеменения СО ГДЗ *H. pylori* определяли при помощи Хелпил-теста (ООО «АМА», Санкт-Петербург) и микроскопии мазков-отпечатков биоптатов, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Уровень пепсиногена I и пепсиногена II у обследованных лиц определяли методом иммуноферментного анализа с применением соответствующих тест-систем ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (п. Кольцово) после подготовки исследуемых образцов сыворотки крови, полученных при центрифугировании венозной крови.

Результаты статистически обработали, выражали в виде медианы (Me), 5–95 процентилей (%). Показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), оценивали их статистическую значимость по степени вероятности (p). Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении Хелпил-теста и микроскопии мазков-отпечатков биоптатов *H. pylori* определялся у 12 (40%) здоровых добровольцев.

Обнаружение *H. pylori* у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки позволило их разделить на группы. 1-ю группу составили 30 больных ЯБ желудка, ассоциированной с *H. pylori* (18 (60%) мужчин, 12 (40%) женщин, средний возраст пациентов – 51,57±3,15 года), 2-ю группу – 20 больных ЯБ желудка, неассоциированной с *H. pylori* (9 (45%) мужчин, 11 (55%) женщин, средний возраст пациентов – 62,25±2,84 года). В 3-ю группу вошли 30 пациентов

с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* (13 (43,3%) мужчин, 17 (56,7%) женщин, средний возраст пациентов – 32,57±2,05 года), в 4-ю группу – 20 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, неассоциированной с *H. pylori* (11 (55%) мужчин, 9 (45%) женщин, средний возраст пациентов – 43,15±3,08 года).

Количество пепсиногена I и пепсиногена II в сыворотке крови обследованных лиц отражено в таблице 1.

Выявленное увеличение образования пепсиногенов у больных относительно здоровых лиц совпадает с полученными ранее данными [11] и является одним из патогенетических механизмов ульцерогенеза [6, 12].

У больных с локализацией язвенного дефекта в желудке отмечалось статистически значимое превалирование сывороточного уровня пепсиногена I и пепсиногена II над значениями при ЯБ двенадцатиперстной кишки. Данный факт обусловлен морфофункциональными особенностями СО ГДЗ.

Выявлено, что колонизация *H. pylori* влияла на секреторную активность желез СО ГДЗ. Так, у больных наблюдалась сильная прямая значимая корреляция *H. pylori* и пепсиногена I и средняя прямая значимая корреляция *H. pylori* и пепсиногена II (таблица 2). Ранее получены данные о положительной умеренной корреляции пепсиногена I и плотности колонизации тела желудка *H. pylori* [13], что практически совпадает с нашими результатами. Меньшая сила взаимосвязи *H. pylori* и пепсиногена II относительно пепсиногена I может быть обусловлена участием других ульцерогенных патофизиологических механизмов [9–11].

ТАБЛИЦА 1.

Сывороточный уровень пепсиногена I и пепсиногена II у обследованных лиц

Группа	Показатель	Пепсиноген I, мкг/л	Пепсиноген II, мкг/л
		Me [5–95%]	Me [5–95%]
Контрольная группа, n=30		72 [54–85]	12 [4–16]
1-я группа, n=30		112 [88–142] *	24,1 [10–29,7] *
2-я группа, n=20		92,5 [71–128] **	22,5 [8,5–28] **
3-я группа, n=30		82 [64–90] **§	20,4 [6,1–24] **§
4-я группа, n=20		76,5 [57–87] **Δ	15 [4–20] **§Δ

Примечание: * – значимые различия относительно контрольной группы, 1-й группы – #, 2-й группы – §, 3-й группы – Δ.

ТАБЛИЦА 2.

Взаимосвязь сывороточного уровня пепсиногенов и Helicobacter pylori, rs

Показатель	ЯБ желудка	ЯБ двенадцатиперстной кишки
	Helicobacter pylori	
Пепсиноген I	+0,701 *	+0,729 *
Пепсиноген II	+0,527 *	+0,548 *

Примечание: «+» – прямая связь; * – статистически значимая корреляция при $p \leq 0,01$.

Заключение

Сывороточный уровень пепсиногенов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки превышает значения у здоровых добровольцев, определяется локализацией язвенного дефекта (больше при поражении желудка), находится в прямой зависимости от колонизации слизистой оболочки *H. pylori*. Количество пепсиногенов в сыворотке крови, отражающих ферментообразующую активность СО ГДЗ, и их ассоциацию с *H. pylori* следует учитывать при персонализированном назначении антисекреторных и антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. // VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3-121.
2. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. i dr. // VI Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniju kislotozavisimyh i asociirovannyh s *Helicobacter pylori* zabolevanij (VI Moskovskie soglasheniya) // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2017. № 2 (138). S. 3-121.
3. Peetsalu M., Valle J., Härkönen M. et al. Changes in the histology and function of gastric mucosa and in *Helicobacter pylori* colonization during a long-term follow-up period after vagotomy in duodenal ulcer patients. *Hepatogastroenterology*. 2005. Vol. 52 (63). P. 785-791.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.). Архивъ внутренней медицины. 2017. № 7 (2). С. 8594.
5. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kucherjavij Ju.A., Zaborovskij A.V., Parcvania-Vinogradova E.V. Diagnostika i lechenie infekcii *Helicobacter pylori*: polozhenija konsensusa Maastriht V (2015 g.) *Arhivъ vnutrennej mediciny*. 2017. № 7 (2). S. 85-94.
6. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны в норме и патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 8. С. 66-72.
7. Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinec V.M., Bazlov S.N. *Helicobacter pylori* kak sostavnaja chast' mikrobiocenoza mukoznoj mikroflory jezofagogastroduodenal'noj zony v norme i patologii. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2011. № 8. S. 66-72.
8. Аркайкина Л.С., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Внегастральные проявления хеликобактериоза. Успехи современного естествознания. 2011. № 8. С. 87-88.
9. Arkajkina L.S., Matveeva L.V., Mosina L.M. Vnegastral'nye pojavlenija helikobakterioza. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011. № 8. S. 87-88.
10. Аввакумова Н.В., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н., Баланова О.П., Постникова А.М., Константинов А.А. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных кислотозависимыми заболеваниями. Медицинские науки. 2016. № 3 (4). С. 8-10.
11. Avvakumova N.V., Chibyeva L.G., Vasil'ev N.N., Balanova O.P., Postnikova A.M., Konstantinov A.A. *Kliniko-morfologicheskaja harakteristika slizistoj obolochki zheludka u bol'nyh kislotozavisimymi zabolevanijami*. *Medicinskie nauki*. 2016. № 3 (4). S. 8-10.
12. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Барановский А.Ю., Кондрашин А.С. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. pylori* ассоциированным гастритом и язвенной болезнью. Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 4. С. 311.
13. Kondrashina Je.A., Kalinina N.M., Davydova N.I., Baranovskij A.Ju., Kondrashin A.S. *Osobennosti citokinovogo profija u pacientov s hronicheskim H. pyloriassociirovannym gastritom i jazvennoj bolezni'ju*. *Citokiny i vospalenie*. 2002. T. 1. № 4. S. 311.
14. Останин А.А., Пальцев А.И., Лебедев А.Г., Никонов С.Д., Васильченко А.В., Леплина О.Ю. Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью // Бюллетень СО РАМН. 2004. Т. 111. № 1. С. 129-134.
15. Ostanin A.A., Pal'cev A.I., Lebedev A.G., Nikonov S.D., Vasil'chenkov A.V., Leplina O.Ju. *Harakteristika apoptoza i funkcional'noj aktivnosti limfocitov u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju* // *Bjulleten' SO RAMN*. 2004. T. 111. № 1. S. 129-134.
16. Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М. Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Медицинская иммунология. 2013. Т. 15. № 2. С. 107-119.
17. Matveeva L.V., Stenina M.A., Mosina L.M. *Citokinovaja reguljacija ul'cerogeneza slizistoj obolochki gastroduodenal'noj zony*. *Medicinskaja immunologija*. 2013. T. 15. № 2. S. 107-119.
18. Джитава И.Г., Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Богданов А.Е., Поливода М.Д. Морфофункциональные особенности язвенной болезни у пациентов старшей возрастной группы. Вестник РГМУ. 2010. № 4. С. 20-24.
19. Dzhitava I.G., Smirnova G.O., Silujanov S.V., Bogdanov A.E., Polivoda M.D. *Morfofunkcional'nye osobennosti jazvennoj bolezni u pacientov starshej vozrastnoj gruppy*. *Vestnik RGMU*. 2010. № 4. S. 20-24.
20. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Взаимосвязь секреторной активности желудка и иммунных изменений периферической крови при ульцерогенезе желудка. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. № 4. С. 72-78.
21. Matveeva L.V., Mosina L.M. *Vzaimosvjaz' sekretornoj aktivnosti zheludka i immunnyh izmenenij perifericheskoj krovi pri ul'cerogeneze zheludka*. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2016. № 4. S. 72-78.
22. Молчанова А.Р., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю. Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов. Новости «Вектор-Бест». 2010. № 2 (56). С. 7-10.
23. Molchanova A.R., Sorokina N.N., Rukavishnikov M.Ju. *Diagnosticheskaja znachimost' kompleksnogo laboratornogo issledovanija pepsinogenov*. *Novosti «Vektor-Best»*. 2010. № 2 (56). S. 7-10.
24. Derakhshan M.H., El-Omar E., Oien K. et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical pathology*. 2006. Vol. 59 (12). P. 1293-1299.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕБАМИПИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭРОЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Е.Р. Коробейникова, Е.Ю. Шкатова,

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Коробейникова Елена Рудольфовна – e-mail: elenarudkor@yandex.ru

Дата поступления
12.01.2018

Введение. Учитывая многогранность этиологии и патогенеза эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, их распространенность в настоящее время, к лечению данной патологии надо подходить комплексно. В исследовании оценена эффективность комплексной терапии с включением ребамипида при хеликобактерассоциированных и хеликобактернеассоциированных эрозивных поражениях гастродуоденальной зоны (ЭПГДЗ) у лиц молодого возраста. **Материал и методы.** Было обследовано две группы пациентов: 54 человека с хеликобактерассоциированным ЭГ (эрозивным гастритом) и ЭД (эрозивным дуоденитом), 50 – с хеликобактернеассоциированным ЭГ и ЭД. Первой группе проводилась эрадикационная терапия первой линии и ребамипид в течение 14 дней, второй группе – антисекреторная терапия и ребамипид в течение 14 дней. Средний возраст обследованных пациентов в первой группе составил 21,0±0,7 года, во второй группе – 19,3±0,9 года. **Результаты.** Применение комплексного лечения оказывает выраженный терапевтический эффект, проявляющийся купированием болевого (у 97,0% и 100,0%) и диспепсического синдромов (у 89,2% и 95,7% пациентов), ускоряет репаративные процессы в гастродуоденальной области за счет повышения уровня общих сиаловых кислот, способствуя заживлению эрозий; оказывает благоприятное воздействие на кислотопродуцирующую и слизеобразующую функцию желудка, приводит к уменьшению активности воспаления в слизистой оболочке желудка. **Выводы.** Комплексная терапия с применением ребамипида является эффективной при эрозивных поражениях гастродуоденальной зоны у лиц молодого возраста. Для достижения клинического эффекта и эпителизации эрозий достаточно одного курса лечения в течение 14 дней. Качество жизни пациентов достоверно улучшилось после проведенного лечения. Показатель качества жизни «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» может служить скрининговым и прогностическим критерием эффективности эрадикационной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны.

Ключевые слова: эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит, лица молодого возраста, ребамипид, сиаловые кислоты.

Introduction. Given the multifaceted etiology and pathogenesis of erosive lesions of the stomach and duodenum, their prevalence at the present time, the treatment of this pathology should be treated in a comprehensive manner. The study evaluated the effectiveness of complex therapy with the inclusion of rebamipide in *Helicobacter pylori* associated and *Helicobacter pylori* non-associated erosive lesions of the gastroduodenal zone (EHDP) in young people. **Material and methods.** Two groups of patients were examined: 54 with *Helicobacter pylori* associated EG (erosive gastritis) and ED (erosive duodenitis), 50 with *Helicobacter pylori* unassociated EG and ED. The first group underwent eradication therapy of the first line and rebamipide for 14 days, the second group had antisecretory therapy and rebamipide for 14 days. The average age of the examined patients in the first group was 21,0±0,7 years, in the second group – 19,3±0,9 years. **Results.** The use of complex treatment has a pronounced therapeutic effect, manifested by the relief of pain (in 97,0% and 100,0%) and dyspeptic syndromes (in 89,2% and 95,7% of patients), accelerates reparative processes in the gastroduodenal region by increasing the level of free sialic acid, promoting the healing of erosion; has a beneficial effect on the acid-producing and mucus-forming function of the stomach, leading to a decrease in the activity of inflammation in the gastric mucosa. **Conclusions.** Complex therapy with the use of rebamipide is effective in erosive lesions of the gastroduodenal zone in young people. To achieve the clinical effect and epithelialization of erosions, one course of treatment is sufficient for 14 days. The quality of life of patients significantly improved after treatment. The indicator of the quality of life «role functioning due to emotional state» can serve as a screening and prognostic criterion for the effectiveness of eradication therapy for erosive lesions of the gastroduodenal zone.

Key words: erosive gastritis, erosive duodenitis, persons of young age, rebamipide, sialic acid.

Введение

Несмотря на длительное изучение эрозивных поражений гастродуоденальной зоны (ЭПГДЗ), многочисленные публикации и достижения по терапии данной патологии, эрозивные гастриты (ЭГ) и эрозивные дуодениты (ЭД) остаются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [1]. Отечественные и зарубежные литературные публикации нередко бывают противоречивы, что затрудняет проведение этиотропной и патогенетической терапии. Учитывая сложность патогенеза ЭПГДЗ, необхо-

димо вводить комплексный подход к лечению, что позволит существенно сократить сроки эпителизации эрозий, а при динамическом наблюдении за больными – снизить частоту рецидивов эрозий и улучшить качество жизни пациентов [2, 3]. В настоящее время лечение ЭПГДЗ базируется на трех основных подходах: эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); подавление желудочной кислотной продукции; гастропротекция [4].

В детском и юношеском возрасте отмечается рост заболеваемости эрозивными гастритами и эрозивными дуоденитами [5–7]. Актуальность поиска новых схем терапии объясняется также ростом резистентности населения к антибактериальным препаратам [8, 9].

Ребамипид зарегистрирован в России и относится к группе цитопротекторов. Основным механизмом его действия заключается в стимулировании синтеза простагландинов, продукции желудочной слизи и гликопротеинов, ингибировании продуктов оксидантного стресса и воспалительных цитокинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Ребамипид влияет на циклооксигеназу-2 и на активацию энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка, он улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка, повышает пролиферативно-метаболический потенциал эпителиальных клеток желудка [9, 10]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, проведенных в 2007–2016 гг., ребамипид достоверно повышал процент эрадикации *Helicobacter pylori* по сравнению с такой же схемой без мукопротективной поддержки [9, 11, 12].

Цель исследования: оценить эффективность ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у лиц молодого возраста.

Материал и методы

В клинических условиях проведено лечение 104 призывников с ЭПГДЗ (60 человек с эрозивным гастритом и 44 – с эрозивным дуоденитом). Диагноз верифицирован с помощью клинических, функциональных, морфологических и иммуноферментных методов исследования.

Все пациенты с ЭПГДЗ были разделены на две группы. В первую группу вошли 54 призывника с хеликобактерассоциированным ЭГ (37) и ЭД (17). В качестве эрадикационной терапии использовали терапию первой линии: ингибиторы протонной помпы в стандартных дозировках 2 раза в день (пантопразол 40 мг), кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, ребамипид по 100 мг 3 раза в день в течение 14 дней.

Во вторую группу вошли 50 призывников с хеликобактернеассоциированным ЭГ (23) и ЭД (27). Им назначалась антисекреторная терапия (пантопразол 40 мг 2 раза в день) и препарат ребамипид по 100 мг 3 раза в день в те-

чение 14 дней. Средний возраст обследованных призывников в первой группе составил $21,0 \pm 0,7$ года, во второй группе – $19,3 \pm 0,9$ года.

Для исследования контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* до и после лечения использовали серологический метод, иммуноферментный анализ по выявлению антигена *H. pylori* в кале, быстрый уреазный тест. Эзофагогастродуоденоскопию проводили при помощи гибкого фиброскопа японской фирмы «Olympus» с прицельной биопсией нескольких фрагментов слизистой оболочки желудка. Срезы окрашивали по Ван-Гизону, также использовалась ШИК-окраска.

Кислотопродуцирующую функцию желудка исследовали методом многоэтажной интрагастральной рН-метрии (Ю.И. Налапко и соавт., 2013). Использовался ацидогастрометр микропроцессорный АГМ-МП-03-1 («АГМ-03») ТУ 9441-006-13306657-2003 («Исток-система») с пероральными зондами оригинальной конструкции с тремя измерительными сурьмяными и накожным хлорсеребряным электродами.

Слизеобразующая функция желудка оценивалась по уровню фракций сиаловых кислот с использованием тиобарбитуратовой методики (П.Н. Шараев, 1993). Стандартизованный сиалотест проводился для определения общих сиаловых кислот (в ммоль/л).

Оценка качества жизни призывников проведена с использованием русскоязычного аналога универсального опросника качества жизни «SF-36 Health status survey». Опрос проводили с информированного согласия респондентов. Опросник состоял из 36 вопросов и включал 8 шкал. Рассматривались следующие показатели КЖ: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность боли (ИБ), общее состояние здоровья (ОСЗ), жизненная активность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ), психологическое здоровье (ПЗ). Рассчитывалось количество набранных баллов по шкалам от 0 до 100: чем выше показатель, тем лучше качество жизни (Н.Н. Бримкулов и соавт., 1998; Ware J.E. et al., 1994). Интегральный показатель КЖ составлял сумму баллов по всем шкалам. Группу контроля составили 82 практически здоровых призывника в возрасте $20,1 \pm 0,7$ года.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика диспепсических жалоб в процессе курсового лечения пациентов обследованных групп, Р±т

Диспепсические явления	Первая группа			Вторая группа		
	до лечения	после лечения	Р	до лечения	после лечения	Р
Отрыжка	55,6±4,4	11,1±4,3	0,000003	44,0±7,0	8,0±0,6	0,0001
Тошнота	22,2±5,6	0	0,0007	26,0±6,2	4,0±0,5	0,005
Метеоризм	37,0±6,6	9,2±0,4	0,001	26,0±6,2	13,0±6,5	0,2
Изжога	40,7±6,7	1,9±0,5	0,000002	52,0±7,0	4,0±0,5	0,0000003
Горечь во рту	22,2±5,6	5,5±0,7	0,03	20,0±5,6	4,0±0,5	0,03
Пониженный аппетит	46,2±6,8	3,7±0,6	0,00001	40,0±6,9	4,0±0,5	0,00004
Запоры	9,2±3,4	1,9±0,5	0,2	8,0±0,6	8,0±0,6	0,7
Диарея	31,5±6,3	1,9±0,5	0,0001	30,0±6,5	4,0±0,5	0,001
Тяжесть в эпигастральной области	18,5±5,3	9,2±0,4	0,2	26,0±6,2	8,0±0,6	0,03

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета программ Microsoft® Office Excel, 2007; с применением альтернативного, вариационного, корреляционного анализа. Рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели.

Результаты и их обсуждение

Важным критерием эффективности терапии ЭПГДЗ служит устранение болевого синдрома. В процессе терапии уменьшение болевого синдрома в среднем произошло на $3,3 \pm 0,4$ дня в первой и на $3,5 \pm 0,5$ дня во второй группе. Полностью купирован болевой синдром у 96,0% и 100,0% пациентов, соответственно.

У 2/3 пациентов обеих групп исчезновение болевого синдрома происходило на 1–7-й день от начала терапии. Устранение тошноты достигнуто у всех пациентов первой группы и у 96,0% второй группы, изжоги – у 98,1% и 96,0%, отрыжки – у 88,9% и 92,0%, соответственно. Тяжесть в эпигастральной области купировалась у 90,8% и 92,0%, горечь во рту – у 94,5% и 96,0%, соответственно (таблица 1). Отмечена положительная динамика со стороны физикальных симптомов заболевания, отсутствие пальпаторной болезненности в эпигастральной и пилородуоденальной областях на 7-й день терапии выявлено у 78,0% и 82,6% пациентов, соответственно.

При многоэтажной pH-метрии в разных функциональных зонах после лечения восстановилась нейтрализующая функция желудка. Нормализовались значения pH в пилорическом и кардиальном отделе. В теле желудка уровень pH не изменился (таблица 2).

Размеры эрозий составили до 0,3 см у 63,5% пациентов с ЭГ и у 56,7% пациентов с ЭД, от 0,4 до 0,6 см – у 19,9% и 29,6%, более 0,6 см – у 16,6% и 13,7%, соответственно. Острые эрозии выявлялись у 65,0% пациентов с ЭГ и у 91,0% с ЭД, хронические – у 35,0% и 9,0%, соответственно.

По окончании курса антихеликобактерной терапии уровень эрадикации у пациентов первой подгруппы составил 90,3%. Проводимая терапия позволила добиться эпителизации эрозий по данным эндоскопического наблюдения у 94,6% пациентов первой группы и у всех наблюдаемых второй группы. Средние сроки эпителизации эрозий составили $14,2 \pm 0,5$ и $14,5 \pm 0,5$ дня, соответственно.

В ходе лечения изучены биохимические показатели структуры слизистого геля желудка. Как свидетельствуют данные рис. 1, после комплексного лечения у пациентов отмечено повышение уровня общих силовых кислот. Это связано с улучшением слизообразующей функции желудка за счет повышения уровня белковосвязанных силовых кислот, которые характеризуют процессы синтеза желудочной слизи.

По данным морфологических исследований биоптатов, взятых у 12 пациентов с хроническим эрозивным гастритом, эрозии выявлялись на фоне хронического поверхностного гастрита у 58,3% пациентов, атрофического гастрита – у 25,0%, смешанного гастрита – у 16,7%. Морфологическими признаками хронического гастрита желудка являлись: фовеолярная гиперплазия эпителия, удлинение и расширение желудочных желез. В зоне полных эрозий выявляли участки фиброза стромы, фибриноидного

ТАБЛИЦА 2.
Динамика значений pH в желудке в основных точках измерения у пациентов обследованных групп

Точки измерения		Среднее значение pH	
		до лечения	после лечения
Пилорический отдел желудка	Первая группа	2,0±0,4	2,2±0,4*
	Вторая группа	2,4±0,3	3,0±0,5*
Тело желудка	Первая группа	1,5±0,2	1,5±0,3
	Вторая группа	1,4±0,3	1,7±0,4
Кардиальный отдел желудка	Первая группа	2,8±0,5	4,1±0,6*
	Вторая группа	3,0±0,6	4,8±0,4*

Примечание: * – достоверные изменения признака по отношению к группе до лечения ($p < 0,05$).

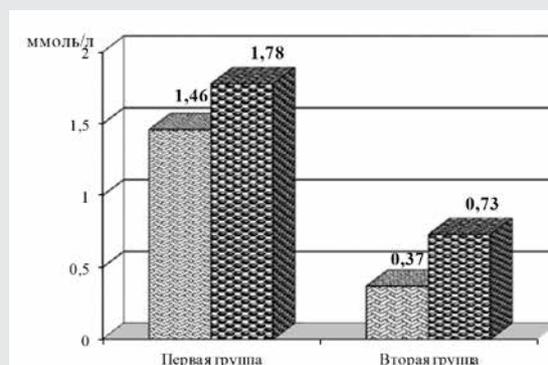


РИС. 1.
Уровень общих силовых кислот в желудочном содержимом, ммоль/л.

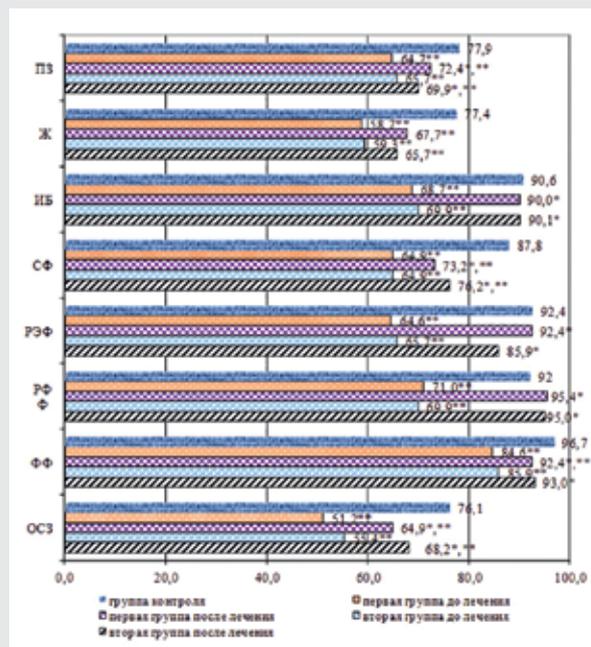


РИС. 2.
Динамика показателей качества жизни пациентов в процессе лечения, баллы (– достоверность показателей по отношению к группам наблюдения до лечения, $p < 0,05$; ** – достоверность показателей первой и второй групп до и после лечения по отношению к группе контроля, $p < 0,05$).*

некроза слизистой оболочки, лимфоплазмоцитарной инфильтрации. У них в слизистой оболочке перизерозивной области наблюдали признаки атрофического гастрита, гистологически не измененная слизистая выявлялась редко. Наблюдалась положительная динамика активности воспалительных изменений. При морфологическом исследовании биоптатов, взятых из антрального отдела желудка после лечения, ремиссия наблюдалась у 58,3±6,9% пациентов. Минимальная активность воспаления до лечения выявлена у 27,3±2,7% призывников, после лечения – у 33,4±7,1%; умеренная активность воспалительных изменений – у 54,5±4,0% и 8,3±4,1%, соответственно. Выраженная активность отмечена у 18,2±3,6% призывников до лечения, после лечения она не выявлялась.

Изучение качества жизни показало, что интегральный показатель КЖ у призывников с ЭПГДЗ в первой и второй группах – 528,6±15,4 и 536,7±15,6 балла – был статистически достоверно ниже уровня практически здоровых призывников – 690,6±8,9 балла ($p < 0,001$).

Оценка качества жизни пациентов показала, что самые низкие показатели до лечения были по шкалам «общее состояние здоровья», «жизнеспособность», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «психическое здоровье». Наиболее высокие значения у призывников были получены по шкалам «физическое функционирование» и «ролевое физическое функционирование». Это свидетельствует о том, что призывники на момент исследования не были ограничены в самообслуживании и не испытывали трудностей в плане физических нагрузок.

Однако у них все показатели качества жизни были снижены при обострении заболевания по отношению к группе контроля. Низкие баллы по шкалам «психическое здоровье», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «социальное функционирование» требуют пристального внимания. С одной стороны, у призывников достаточно много социальных контактов, но они не удовлетворены их качеством. Возможно, показатели у них ухудшаются за счет наличия заболевания, ограничения повседневной активности в физическом и эмоциональном плане.

После лечения в обеих группах достоверно улучшились все показатели, но в меньшей степени – «жизнеспособность». Низкие баллы по этой шкале свидетельствуют о снижении жизненной активности и жизнелюбия пациентов. При изучении качества жизни как показателя здоровья установлено, что интегральный показатель качества жизни вырос с 528,6±15,4 и 536,7±15,6 балла в первой и второй группах до 644,0±9,3 и 648,4±10,5, соответственно. Показатели «интенсивность боли», «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», достигают практически ста процентов в обеих группах. «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», у пациентов после эрадикационной терапии значительно повысилось по сравнению с хеликобактернегативными пациентами. В связи с чем этот показатель может являться индикатором успешной эрадикационной терапии.

Однако показатели по шкалам «психологическое здоровье», «жизнеспособность», «социальное функционирование», «общее состояние здоровья» не достигали уровня здоровых призывников и были ниже на 7,1% и 10,3%; 12,1% и 15,1%, 16,6% и 13,2%; 14,7% и 10,4%, соответственно в первой и второй группах.

«ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «ролевое физическое функционирование». Показатель «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», может служить скрининговым и прогностическим критерием эффективности эрадикационной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны.

Выводы

Таким образом, включение в комплексную терапию *H. pylori* ассоциированных и *H. pylori* неассоциированных эрозивных гастритов и эрозивных дуоденитов ребаамипида на фоне стандартизованных эрадикационных и антисекреторных схем приводит к купированию болевого синдрома у 97,0% и 100,0% пациентов, диспепсических проявлений у 89,2% и 95,7% призывников. Терапия ускоряет репаративные процессы в гастродуоденальной области, способствуя заживлению эрозий. В ходе комплексного лечения с использованием ребаамипида происходит повышение уровня общих сиаловых кислот, характеризующее повышение защитно-протективных свойств желудочной слизи. Показатели качества жизни призывников достоверно улучшаются после проведенного лечения, особенно «интенсивность боли», «ролевое эмоциональное, ролевое физическое и физическое функционирование». Показатель «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», может служить скрининговым и прогностическим критерием эффективности эрадикационной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2012. Т. 90. № 1. С. 17-24.
Cimmerman Ya.S. Gastroduodenal'ny'e e'rozii: sovremennoe sostoyanie problemy. Klinicheskaya medicina. 2012. T. 90. № 1. S. 17-24.
2. Бессонов А.Г. Клиническое обоснование и эффективность комплексной антихеликобактерной терапии больных хроническим гастритом с эрозиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2015. 24 с.
Bessonov A.G. Klinicheskoe obosnovanie i e'ffektivnost' kompleksnoj antixelikobakternoj terapii bol'nyx xronicheskim gastritom s e'roziyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2015. 24 s.
3. Охотникова М.В. Клинико-морфологическая оценка терапевтического действия модифицированного метода лечения гастрита с хроническими эрозиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016. 22 с.
Oxotnikova M.V. Kliniko-morfologicheskaya ocenka terapevticheskogo dejstviya modifitsirovannogo metoda lecheniya gastrita s xronicheskimi e'roziyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2016. 22 s.
4. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение, принятое съездом НОГР 5 марта 2010 г.). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 113-118.
Standarty' diagnostiki i lecheniya kislotozavisimy'x i associirovanny'x s Helicobacter pylori zabolevanij (chetvertoe Moskovskoe soglasenie, prinyatое s'ezdom NOGR 5 marta 2010 g.). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya. 2010. № 5. S. 113-118.
5. Януль А.Н., Григуть А.Т., Саевич Н.И. Эндоскопические и микроморфологические особенности верхних отделов пищеварительного тракта у мужчин с семейным желудочной диспепсии при призыве на срочную военную службу. Семейный доктор. 2014. № 1. С. 22-26.
Yanul' A.N., Grigut' A.T., Saevich N.I. E'ndoskopicheskie i mikromorfologicheskie osobennosti verxnix otdelov pishhevaritel'nogo trakta u muzhchin s sindromom zheludochnoj dispepsii pri prizyve na srochnuyu voennuyu sluzhbu. Semejnyj doktor. 2014. № 1. S. 22-26.

6. Коробейникова Е.Р. Структура заболеваемости гастроэнтерологической патологией лиц призывного возраста. Международный научно-исследовательский журнал. 2014. № 7 (26). Ч. 2. С. 67.

Korobejnikova E.R. Struktura zabolevaemosti gastroe'nterologicheskoy patologiej licz prizyv'nogo vozrasta. Mezhdunarodny'j nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2014. № 7 (26). Ch. 2. S. 67.

7. Григорян Т.М. Эрозивный гастродуоденит у подростков. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи // Сб. трудов Всерос. научно-практич. конф. 2017. С. 218-224.

Grigoryan T.M. E'rozivny'j gastroduodenit u podrostkov. Sovremennye problemy' podrostkovoj mediciny' i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi // Sb. trudov Vseros. nauchno-praktich. konf. 2017. S. 218-224.

8. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. № 43. P. 333-514.

9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 6. С. 40-54.

Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya E.K., Truxmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroe'nterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu yazvennoj bolezni. Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016. T. 26. № 6. S. 40-54.

10. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Эрозивно-язвенные поражения желудка-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт. Справочник поликлинического врача. 2016. № 4. С. 32-37.

Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu. E'rozivno-yazvenny'e porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta i prostaglandiny: problemny'j due't. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016. № 4. S. 32-37.

11. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014. № 29 (Suppl. 4). P. 20-24. doi:10.1111/jgh.12769.120.

12. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T. et al. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007. № 42 (8). P. 690-693. doi:10.1007/s00535-007-2076-2.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИИ

А.Е. Каратеев,

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

В современном мире никто не хочет мириться с проявлениями боли – самого тягостного симптома многих заболеваний и патологических состояний, а также важнейшего фактора, определяющего снижение качества жизни. Страдание от боли рассматривается в цивилизованных государствах как явное нарушение прав человека. Поэтому контроль острой или хронической боли стал неотъемлемой частью медицинской практики, а периодический прием анальгетиков – элементом повседневной жизни многих людей. Не будет преувеличением сказать, что практически каждый взрослый житель Земли хотя бы раз в жизни использовал то или иное обезболивающее средство. Самым популярным классом анальгетиков являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их отличает предсказуемый эффект, доступность и удобство применения. Особое значение имеет использование этих препаратов у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата – остеоартрозом, неспецифической болью в спине, локальным воспалением околосуставных мягких тканей, где НПВП играют роль основного средства, применяемого для контроля болевых ощущений и локального воспаления. Неизбежный рост числа пациентов с указанной патологией, обусловленный общим старением популяции, определяет постепенное, но неуклонное повышение потребления НПВП. Так, в 2010 г. в рамках исследования системы общественного здравоохранения США (National Health Interview Survey) была проведена оценка использования НПВП и аспирина населением этой страны. Установлено, что регулярно принимают НПВП (т. е. не менее 3 раз в неделю на протяжении >3 месяцев) 29 млн (12,1%) жителей, аспирин – 43 млн (19,0%). Эти данные показали отчетливый рост использования данных препаратов – на 40–50% за период с 2005 г. В Великобритании ежегодно выписывается более

17 млн рецептов на различные анальгетики, преимущественно НПВП, а число лиц, принимающих так называемые ОТС НПВП (безрецептурные), составляет среди населения 44%. Четкой информации, сколько людей в России принимает НПВП, не имеется. Однако их число очень велико, о чем можно судить по объему продаж этих препаратов, который составил за 2013 год 103 777 084 упаковки. К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Учитывая повсеместное применение этих препаратов, эффективное предупреждение названных выше осложнений оказалось весьма актуальной задачей, стоящей перед современной медициной.

Наиболее известная патология, связанная с приемом НПВП, так называемая «НПВП-гастропатия». Под этим термином подразумевают повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ – желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникающее в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующееся появлением геморрагий, эрозий и язв, которые могут осложняться развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКТ-кровотечения) или перфорацией.

В качестве примера можно привести данные недавнего исследования «Prometeo», в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности ЖКТ-кровотечений (не связанных с варикозом), развившихся у 1413 больных. Использование аспирина или других НПВП зарегистрировано у 52,4% из числа обследованных, при этом подавляющее большинство эпизодов кровотечения были связаны с язвами желудка – 29,6%, ДПК – 36,2% или эрозиями – 10,9%. Кровотечение потребовало проведения гемотрансфузий у 43,9%, вызвало геморрагический шок у 9,3%, необходимость хирургического вмешательства у 14,3% и стало причиной смерти у 4% больных.

Интересные данные получены японскими учеными, которые сравнили две группы пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение в 2002–2007 гг. (n=363) и 2008–2013 гг. (n=356). В группах отмечалось четкое различие в этиологии кровотечения: если в первой заметно чаще выявлялся *H. pylori* – соответственно 71,6% и 57,9% (p<0,001), то в более поздней когорте чаще указывалось на прием НПВП – 39,9% и 48,6% (p=0,02).

Эпидемиологические исследования показывают, что применение НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорации возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и являются причиной смерти в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ занимают важное место среди причин летальных исходов у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника. По сообщениям датских ученых, погибает каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ.

Гастропротекторы

Единственным классом препаратов, которые используются сегодня для лечения и профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Применение ИПП позволяет достичь эффективного заживления НПВП-индуцированных язв и эрозий, локализованных как в желудке, так и в ДПК, а также значительно снизить выраженность диспепсии и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, возникающих на фоне приема НПВП и НДА. При этом ИПП отличает удобство применения и низкая частота нежелательных реакций.

Выбор ИПП для профилактики НПВП-гастропатии

Считается, что все ИПП обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении лечения и профилактики НПВП-гастропатии. Правда, исследований, в которых проводилось их прямое сравнение, достаточно мало. Одним из них стала масштабная работа J. Regula и соавт., которые сопоставили профилактическое действие пантопразола 20 мг, 40 мг и омепразола 20 мг у 595 больных старше 55 лет, имевших хотя бы один фактор риска ЖКТ-осложнений. Обследуемые в течение 6 месяцев принимали «традиционные» НПВП. Через 6 месяцев число пациентов, у которых отсутствовали серьезные изменения при ЭГДС (язва, более пяти эрозий или эрозивный эзофагит), оказалось практически одинаковым: 91%, 95% и 93% соответственно. Вместе с тем ряд экспертов считают наиболее удачным средством длительной профилактики НПВП-гастропатии пантопразол, выделяя его среди других представителей ИПП. Пантопразол – мощное антисекреторное противоязвенное средство, отлично зарекомендовавшее себя при лечении основных кислотозависимых заболеваний и состояний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пептическая язва желудка и ДПК, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, неязвенная диспепсия, а также для эрадикации *H. pylori* в качестве компонента стандартных антигеликобактерных режимов. Так, в 2009 г. были представлены данные мета-анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=821), в которых изучалась эффективность внутривенного введения пантопразола у больных с ЖКТ-кровотечением.

Преимущества этого препарата были очевидны – в сравнении с плацебо он достоверно снижал число повторных кровотечений (соответственно 4,7% и 15,1%), а также необходи-

мость в хирургических вмешательствах (1,4% и 6,5%) (p<0,05). В отношении летальности достоверного отличия получено не было из-за относительно небольшого числа наблюдений, хотя их число было отчетливо меньше при использовании пантопразола (1,9% и 2,8%).

Пантопразол оказался действенным средством для профилактики НПВП-гастропатии, что было доказано в серии клинических исследований. Одним из наиболее веских доказательств стала работа T. Stupnicki и соавт. В ходе этого 6-месячного РКИ сравнивалось профилактическое действие пантопразола 20 мг/сутки и мизопростола 200 мкг 2 раза/сутки у 515 больных старше 55 лет, регулярно принимавших н-НПВП. Через 6 месяцев число лиц, у которых при проведении ЭГДС не было выявлено множественных эрозий, язв желудка/ДПК или рефлюкс-эзофагита, составило 95,0% и 86,0% (p=0,005). При этом существенно меньше случаев отмены терапии из-за побочных эффектов зарегистрировано в группе пантопразола, чем мизопростола – 5% и 13% соответственно (p=0,001). Однако преимущество пантопразола в сравнении с другими ИПП определяется не более высокой эффективностью, а отсутствием негативного взаимодействия с другими лекарствами. Ведь большинство «потребителей» НПВП – люди пожилого возраста, у которых часто имеется несколько коморбидных заболеваний и которые нередко вынуждены принимать большое количество препаратов из различных фармакологических групп. Метаболизм ИПП, как и многих других медикаментов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P-450, в основном CYP2C19. Совместный прием препаратов, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию. Такая ситуация отмечается, например, в отношении клопидогрела – «пролекарства», для активации которого необходимо участие CYP2C19. В настоящее время имеется большое число клинических исследований, подтверждающих снижение антиагрегантного эффекта клопидогрела при совместном использовании с ИПП. Другой препарат, который может иметь негативное взаимодействие с ИПП, – метотрексат, широко используемый в ревматологической (прежде всего для лечения ревматоидного артрита) и онкологической практике. Так, недавно FDA (Food and Drug Administration) – контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, приняла решение дополнить инструкцию по применению метотрексата предупреждением о возможном повышении его токсичности при комбинации с любыми ИПП. Однако фармакокинетика пантопразола имеет существенное отличие от других ИПП, что определяет значительно более низкую частоту негативного взаимодействия с другими лекарствами. По данным, приведенным в обзоре В.А. Исакова, посвященном фармакологическим особенностям различных ИПП, ингибирующая активность пантопразола в отношении CYP2C19 в 3 раза меньше, чем у рабепразола, и в 10 раз меньше, чем у омепразола. Кроме того, ряд стадий биотрансформации пантопразола в отличие от омепразола протекает без участия цитохрома P-450. Поэтому совместный прием с пантопразолом не оказывает негативного воздействия на фармакокинетику многих широко используемых препаратов – варфарина, диклофенака, диазепамы, нифедипина, циклоспорина и др. Ряд клинических и лабораторных исследований четко указывают, что совместное использование пантопразола и клопидо-

грела не снижает активность последнего. Это подтверждают, в частности, наблюдения Н. Neubaer и соавт., изучивших влияние ИПП на эффективность антитромботической терапии у 336 больных, перенесших коронарное стентирование и получавших комбинацию клопидогрела и НДА. Из числа обследованных 122 больных принимали пантопразол, 26 – омепразол или эзомепразол, 188 (группа контроля) не получали ИПП совсем.

Антитромботический эффект оценивался с помощью импедансного агрегометра в образцах крови после индукции раствором АДФ. Установлено, что прием пантопразола не влиял на агрегацию: общее число пациентов с «низким ответом» на клопидогрел в этой группе было даже меньше, чем в контроле – 16,4% и 21,1%. Однако в группе омепразола/эзомепразола данный показатель был значительно выше – 30,8%.

Не было также отмечено влияния пантопразола на эффективность НДА и фармакокинетику сульфасалазина.

Заключение. Таким образом, проблема адекватной профилактики НПВП-гастропатии не утратила своей актуальности. Большинство эпизодов ЖКТ-кровотечений в развитых странах

приходится на пожилых людей и определяется приемом НПВП и НДА. Использование менее опасных НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2, и эрадикация *H. pylori* снижают риск развития опасных осложнений, но не устраняют его полностью.

Поэтому длительное применение ИПП абсолютно необходимо для предупреждения развития язв и ЖКТ-кровотечения у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в том случае если они имеют факторы риска НПВП-гастропатии. Пантопразол, известный в России как Нольпаза®, представляется препаратом выбора для профилактики лекарственного поражения ЖКТ у лиц пожилого возраста, большинство из которых имеют несколько коморбидных заболеваний и нередко нуждаются в приеме многих лекарственных препаратов. Это связано с минимальным (в сравнении с другими представителями ИПП) негативным взаимодействием пантопразола с другими фармакологическими средствами. 

Первоисточник: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, № 6, 2015, С. 92-102.

УДК: 616.36-07:615.33

Код специальности ВАК: 14.03.03

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕБИОТИКА С ФЕРМЕНТИРОВАННЫМИ ПИЩЕВЫМИ ВОЛОКНАМИ ПРИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОПАТИИ

Л.В. Лазаренко¹, П.В. Косарева²,

¹ФКОУ ВО «Пермский институт федеральной службы исполнения наказаний России»,

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Лазаренко Людмила Викторовна – e-mail: lazarenko.mila2012@yandex.ru

Дата поступления
12.01.2018

Целью исследования было изучить действие пищевой добавки, содержащей ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты, на ткань печени при НПВП-гепатопатии, индуцированной длительным применением нимесулида у экспериментальных животных. **Материал и методы.** В сформированных группах использовали два курса назначения препарата: короткий курс в течение 21 дня с одновременным применением нимесулида, и пролонгированный курс – за 14 дней до начала применения нимесулида и в течение всего эксперимента. Оценку действия пребиотика проводили по результатам гистологического исследования ткани печени и проявлению иммуногистохимической экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли и интерлейкина-2. **Результаты.** В результате применения пребиотика у животных обеих групп при изучении гистологической картины ткани печени наблюдали уменьшение патоморфологических изменений, характерных для токсического поражения органа: сосудистых нарушений, расширения синусоидных капилляров, очагов дистрофии. При изучении экспрессии рецепторов цитокинов было выявлено значительное снижение экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли у животных, которым пребиотик назначали пролонгированным курсом. Изменения экспрессии рецепторов интерлейкина-2 были менее выражены. **Заключение.** Полученные результаты указывают на противовоспалительное действие пищевой добавки, содержащей ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты.

Ключевые слова: НПВП-индуцированная гепатопатия, пребиотик, короткоцепочечные жирные кислоты.

The purpose of the study. To study the effect of food supplement containing fermented dietary fiber and short chain fatty acids on liver tissue, in NSAID-induced hepatopathy induced by prolonged use of nimesulide in experimental animals. **Materials and methods.** Two courses of drug administration were used in the formed groups: a short course for 21 days at the same time with the use of nimesulide, and a prolonged course – 14 days before nimesulide was started and throughout the experiment. The prebiotic was assessed by histological examination of liver tissue and the manifestation of immunohistochemical expression of the receptors of proinflammatory cytokines: tumor necrosis factor and interleukin-2. **Results.** As a result of the use of the prebiotic in the study of the histological status of liver tissue in animals of both groups, the pathomorphological changes characteristic of toxic damage of organ were observed: vascular disorders, expansion of sinusoidal capillaries, foci of dystrophy. When studying the expression of cytokine receptors, a significant decrease in the expression of the tumor necrosis factor receptor was detected in animals were given a prolonged course of the prebiotic. Changes in the expression of the interleukin-2 receptor were less pronounced. **Conclusions.** The results obtained indicate the anti-inflammatory effect of the food supplement containing fermented dietary fiber and short chain fatty acids.

Key words: NSAID-induced hepatopathy, prebiotic, short-chain fatty acids.

Введение

На сегодняшний день считается, что при поражениях печени, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лечебные мероприятия не отличаются от таковых при других ее патологиях: пациентам назначается сбалансированное питание, режим, исключающий прием алкоголя и лекарственных препаратов, назначение которых не является жизненно необходимым [1, 2]. В основе профилактики НПВП-гепатопатий лежит рациональное использование лекарственных средств, мониторинг возможных побочных эффектов и ограничение дополнительных гепатотоксических влияний [3].

Известно, что повреждение гепатоцитов сопровождается снижением их функциональной активности и ведет к увеличению воздействия токсических веществ на кишечную микрофлору, что, в свою очередь, увеличивает токсическую нагрузку на печень [4]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов является одним из факторов, приводящих к формированию нарушений микробиоценоза кишечника и определяющих необходимость их коррекции [5].

Понятие о пребиотиках было введено сравнительно недавно и определено как «неперевариваемые компоненты пищи, способные вызывать селективную стимуляцию роста и/или активности ограниченного числа бактерий толстой кишки» [6]. Под воздействием пребиотиков в толстой кишке селективно стимулируется рост и активность облигатной микрофлоры, особенно бифидо- и лактобактерий, и одновременно происходит уменьшение количества штаммов факультативных анаэробов [7, 8].

В толстой кишке осуществляется ферментация пищевых волокон энзимами микроорганизмов, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата, бутирата, которые выполняют трофическую функцию и используются клетками слизистой оболочки кишечника как дополнительный источник энергии; это обеспечивает оптимизацию функционирования защитного барьера слизистой оболочки кишечника [9]. Именно эти кислоты, с одной стороны, используются представителями облигатной микрофлоры в качестве субстратов для энергообеспечения, что делает возможным рост бифидо- и лактобактерий и их адгезию на колоноцитах, а с другой стороны, способствуют уменьшению роста и адгезии к эпителию кишечника патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [10, 11].

Таким образом, пищевые волокна являются обязательным компонентом диеты, необходимым для правильного формирования и поддержания кишечного микробиоценоза [12, 13]. В этой связи актуален поиск компонентов функционального питания, применение которых позволяет восполнять дефицит пищевых волокон. На наш взгляд, представляется перспективным и патогенетически обоснованным изучение эффективности использования диеты, содержащей ферментированные пищевые волокна в комплексе с КЦЖК, при курсовом приеме НПВП.

Цель исследования: изучение действия комплекса ферментированных пищевых волокон и КЦЖК (пребиотика) на ткань печени у экспериментальных животных при НПВП-гепатопатии, индуцированной длительным применением нимесулида.

Материал и методы

Для проведения эксперимента использовали нелинейных белых крыс (самцы и самки) с массой тела 200–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. В состав рациона включали комбикорм-концентрат гранулированный – 50,0 г; творог обезжиренный – 6,0 г; морковь – 20,0 г; зелень из пророщенного овса – 15,0 г. Кормление производили из расчета 30 г/сутки на животное.

Были сформированы экспериментальные группы животных. В одной из групп производили моделирование НПВП-индуцированного поражения печени путем перорального введения нимесулида (Найз®) в течение 21 дня в дозе 2,5 мг/кг (пятикратная доза, n=20); в дальнейшем этих животных использовали для сравнительного анализа. Для изучения действия комплекса ферментированных пищевых волокон и КЦЖК были сформированы две группы животных, которым, на фоне моделирования НПВП-гепатопатии, назначали разные курсы пребиотика. В первой группе препарат применяли в течение 21 дня одновременно с применением нимесулида (n=10), во второй группе – сначала за 14 дней до начала применения нимесулида, затем в течение всего эксперимента, т. е. всего 35 дней (n=10).

Использовали биологически активную добавку «Рекицен-РД® с фруктоолигосахаридами» производства ЗАО «Ягодное» (г. Киров, д. Югрино). После механического измельчения препарат добавляли в корм в количестве 10% суточного объема пищи – 3 г/сутки на животное.

Результаты, полученные при исследовании образцов ткани от животных экспериментальных групп, сравнивали с данными, полученными от интактных животных (контрольная группа, n=21).

По окончании исследований животных выводили из эксперимента путем перерезки спинного мозга под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии. После наступления биологической смерти животного для проведения гистологического исследования забирали печень. Все эксперименты выполнены в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23 августа 2010 г.) и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 г.

Гистологическое исследование выполнено стандартными методиками. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Исследование экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли (TNF α R1) и интерлейкина-2 (IL-2R α) в ткани печени экспериментальных животных проводили с использованием антител TNFR1 (poly) 100 μ l, bs-2941R, Rabbit Anti-TNF Receptor I Polyclonal Antibody (Bioss) и IL-2R α (poly) 1 ml (M-19), sc-666 (Santa Cruz Biotechnology, INC), антитела видоспецифичны к антигенам тканей крысы. Для выявления антител применяли системы детекции Uno Vue detection system, 100 tests, UMR 100PD, использовали стекла с полилизининовым покрытием Menzel.

Антигенпозитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания при просмотре препаратов на светооптическом уровне. Результаты реакции оценивались полуколичественным методом – в «крестах» (в связи с локализацией маркеров на клеточной мембране) и по

числу позитивно окрашенных клеток – в баллах. Выраженность экспрессии маркеров «в крестах» оценивали, просматривая подряд поля зрения под микроскопом (от 10 до 20 в каждом гистологическом срезе). В зависимости от интенсивности окрашивания поля зрения результат относили к четырем группам, которые обозначали от слабopоложительной (+) до резко положительной (++++); отсутствие окрашивания обозначали как отрицательный результат (–) [14]. Оценка экспрессии маркеров проводилась по 6-балльной системе: 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – от 20 до 40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% окрашенных клеток [15].

Для проведения статистического анализа использован t-критерий Стьюдента и критерий Z.

Результаты и их обсуждение

Гистологическое исследование. При просмотре препаратов, полученных от интактных животных (гистологическая норма), наблюдалась следующая картина: ткань печени представлена дольками, имеющими правильную гексагональную форму, в центре долек визуализировались центральные вены, часть которых была заполнена кровью. Дольки печени состояли из радиально расположенных печеночных балок, представляющих собой анастомозирующие тяжи печеночных клеток. Междольковая соединительная ткань развита слабо, границы между дольками прослеживаются нечетко. Между печеночными балками видны синусоидные капилляры печени, выстланные эндотелиальными клетками. Большинство гепатоцитов одноядерные, в них четко выявлялись однородно окрашенное ядро и гомогенная цитоплазма розового цвета. В небольшом количестве обнаруживались двуядерные клетки. Между дольками выявлялись типичного строения триады и собирательные вены. Портальные области окружены пограничными пластинками, состоящими из гепатоцитов.

В группе животных, у которых моделировали гепатопатию, индуцированную пероральным приемом нимесулида в течение 21 дня (в дозировке 2,5 мг/кг), отмечались патоморфологические изменения. У всех животных выявлено полнокровие центральных вен, а также расширение и полнокровие синусоидных капилляров. Выявлялись разного размера очаги дистрофии гепатоцитов: зернистой (у всех животных) и вакуольной (у половины животных). В половине случаев были обнаружены обширные очаги некроза с регенерацией ткани – появлением большого количества двуядерных и гипертрофированных гепатоцитов. У 25% животных выявлены очаги инфильтрации портальных трактов лейкоцитами крови.

Таким образом, при моделировании НПВП-гепатопатии наблюдалась гистологическая картина изменений, характерных для токсического поражения печени; похожие нарушения в ткани печени были обнаружены при аналогичных исследованиях, проведенных с использованием различных средств, обладающих токсическим действием [16].

При просмотре гистологических препаратов от животных, получавших в рацион добавку с ферментированными пищевыми волокнами и КЦЖК, обнаружено уменьшение патологических изменений ткани печени, в некоторых случаях – значительное. У группы крыс, которым препарат применяли укороченным курсом (в течение 21 дня), резко снизилось проявление сосудистых нарушений: полнокровие центральных вен и расширение синусоидных капилля-

ров. Уменьшилась доля дистрофических нарушений и очагов регенерации (появление двуядерных клеток). Несмотря на то, что количество животных с некрозами паренхимы увеличилось, выявлено существенное уменьшение площади очагов некроза.

У животных, которым добавку в рацион применяли пролонгированным курсом (в течение 35 дней), частота обнаружения патоморфологических изменений была ниже по сравнению с предыдущей группой, к тому же у всех животных отсутствовали регенеративные изменения. Следует отметить, что у животных обеих групп, которым назначался пребиотик, структура ткани печени сохранялась, в отличие от животных с моделированной гепатопатией.

В целом изменения в ткани печени у животных экспериментальных групп представлены в таблице 1.

Таким образом, установлено, что применение пребиотика с ферментированными пищевыми волокнами способствует коррекции патоморфологических нарушений в ткани печени, возникающих при длительном применении НПВП (нимесулида).

Для изучения патогенетического действия пребиотика были проведены исследования иммуногистохимической экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF α R1) и интерлейкина-2 (IL-2R α).

Исследование экспрессии TNF α R1. Экспрессирующий рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF α R1) – это мембранный белок, который опосредует апоптоз клетки через активацию фактора транскрипции NF- κ B (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) [17].

ТАБЛИЦА 1.
Патоморфологические изменения в паренхиме печени у животных экспериментальных групп

Признак	Среднее значение pH		
	НПВП-гепатопатия (нимесулид, доза 2,5 мг/кг), % животных в группе, n=20	Пребиотик, курс 21 день, % животных в группе, n=10	Пребиотик, курс 35 дней, % животных в группе, n=10
Полнокровие центральных вен	100	20 (p=0,000)	20 (p=0,000)
Расширение синусоидных капилляров	100	50 (p=0,003)	10 (p=0,000)
Зернистая дистрофия	100	90 (p=0,719)	80 (p=0,196)
Вакуольная дистрофия	50	10 (p=0,082)	10 (p=0,082)
Некрозы	50	70 (p=0,515)	30 (p=0,515)
Инфильтрация паренхимы печени	25	20 (p=0,879)	20 (p=0,879)
Двуядерные клетки	50	30 (p=0,515)	0 (p=0,023)

Примечание: сравнение с группой животных с НПВП-гепатопатией, метод статистического исследования – критерий Z.

При просмотре гистологических препаратов у животных с моделированной НПВП-гепатопатией наблюдались значительное количество TNF α R1-позитивных клеток ($5,9 \pm 0,57$ баллов), особенно в паренхиме печени, и резко положительная интенсивность окрашивания (++++). У интактных животных TNF- α R1-позитивные клетки обнаруживались только в виде единичных клеток в гепатоцитах и эпителии желчных протоков портальных трактов ($1,79 \pm 0,14$ балла).

У животных, получавших пребиотик пролонгированным курсом, общий фон препарата был, как правило, иммунонегативным, с отдельными позитивными участками в паренхиме печени и портальных трактах ($1,51 \pm 0,17$ балла). У животных с укороченным курсом назначения пребиотика общий фон препарата был слабопозитивный (+), но общее количество позитивно окрашенных клеток было значительным ($5,71 \pm 0,55$ балла). Результаты полуколичественной оценки экспрессии TNF α R1 в ткани печени представлены в таблице 2.

Известно, что фактор некроза опухоли (ФНО α) играет важную роль не только при воспалительных процессах в ткани, но и во многих клеточных процессах у здоровых животных, в том числе в апоптозе. Процесс апоптоза запускается, когда ФНО α связывается с рецептором на поверхности клетки-мишени [17]. Повышение экспрессии TNF α R1 указывает на участие данного цитокина в патогенезе НПВП-гепатопатии, следовательно, у животных при длительном приеме нимесулида имеет место готовность к апоптозу клеток паренхимы печени, обусловленному действием ФНО α .

При использовании пролонгированного курса пребиотика экспрессия TNF α R1 у экспериментальных животных сопоставима с экспрессией у интактных животных, что может указывать на противовоспалительное действие изучаемого препарата. Имеется информация о том, что ко-

ротцепочечные жирные кислоты, которые образуются в толстой кишке при ферментации пищевых волокон, а также содержатся в самом препарате, оказывают ингибирующее действие на выработку ФНО α [18, 19]. Этим может объясняться низкая экспрессия TNF α R1 в ткани печени у животных, получавших пребиотик в течение 35 дней.

Исследование экспрессии IL-2R α . Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – основной регуляторный цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами в ответ на их активацию антигеном. Действие ИЛ-2 реализуется через его специфический рецептор – IL-2R (CD25); на поверхности большинства клеток этот рецептор появляется в ответ на иммуногенный сигнал [20].

При исследовании препаратов, полученных от интактных животных, отмечалась слабая экспрессия IL-2R α в гепатоцитах, которая оценивалась в $1,82 \pm 0,11$ балла (таблица 3). У животных с моделированной НПВП-гепатопатией выявлялась высокая интенсивность экспрессии (++++) и большое количество иммунопозитивных гепатоцитов, а также отдельных клеток желчных протоков ($5,6 \pm 0,83$ балла).

У животных экспериментальных групп, получавших пребиотик, показатели интенсивности окрашивания паренхимы и число позитивно окрашенных клеток были сопоставимы с показателями у животных с НПВП-гепатопатией. Результаты полуколичественной оценки экспрессии IL-2R α в ткани печени представлены в таблице 3.

В литературных источниках имеются сведения, что рецептор ИЛ-2 обладает свойствами регулятора аутоиммунных процессов [21]. По-видимому, повышенная экспрессия IL-2R α в паренхиме печени у животных с НПВП-гепатопатией может объясняться наличием аутоиммунных механизмов, связанных с действием нимесулида.

Заключение

В результате применения пребиотика, содержащего ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты, в ткани печени экспериментальных

ТАБЛИЦА 2.

Результаты полуколичественной оценки экспрессии TNF α R1 в ткани печени экспериментальных животных

Клиническая группа	Экспрессия TNF α R1 в ткани печени (полуколичественная оценка)	
	В «+» (оценка интенсивности окрашивания)	В баллах (по числу позитивно окрашенных клеток)
НПВП-гепатопатия (нимесулид, доза 2,5 мг/кг), n=20	++++	$5,9 \pm 0,57$
Группа контроля (гистологическая норма), n=21	-	$1,79 \pm 0,14$ (p=0,000)
Пребиотик, курс 21 день, n=10	+	$5,71 \pm 0,55$ (p=0,834)
Пребиотик, курс 35 дней, n=10	+	$1,51 \pm 0,17$ (p=0,000)

Примечание: сравнение с группой животных с НПВП-гепатопатией, метод статистического анализа – t-критерий Стьюдента.

ТАБЛИЦА 3.

Результаты полуколичественной оценки экспрессии IL-2R α в ткани печени экспериментальных животных

Клиническая группа	Экспрессия IL-2R α в ткани печени (полуколичественная оценка)	
	В «+» (оценка интенсивности окрашивания)	В баллах (по числу позитивно окрашенных клеток)
НПВП-гепатопатия (нимесулид, доза 2,5 мг/кг), n=20	++++	$5,6 \pm 0,83$
Группа контроля (гистологическая норма), n=21	-	$1,82 \pm 0,11$ (p=0,000)
Пребиотик, курс 21 день, n=10	+++	$5,82 \pm 1,2$ (p=0,880)
Пребиотик, курс 35 дней, n=10	++	$4,43 \pm 0,42$ (p=0,346)

Примечание: сравнение с группой животных с НПВП-гепатопатией, метод статистического анализа – t-критерий Стьюдента.

животных уменьшалась выраженность патоморфологических изменений (сосудистых нарушений, расширения синусоидных капилляров, очагов дистрофии), характерных для токсического поражения органа при курсовом приеме НПВП. Исследование экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов выявило, что при назначении пребиотика пролонгированным курсом отмечалось значительное уменьшение экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли (TNF α R1), изменения экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (IL-2R) были менее выражены. Полученные результаты указывают на противовоспалительное действие пищевой добавки, содержащей ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

- Гундерманн К.И. Эссенциальные фосфолипиды в лечении острых и хронических заболеваний печени. Здоров'я України. 2009. № 20. С. 58-59.
Gundermann K.I. EHssencial'nye fosfolipidy v lechenii ostryh i hronicheskikh zabolovanij pecheni. Zdorov'ya Ukraini. 2009. № 20. S. 58-59.
- Ковтун А.В., Яковенко А.Н., Яковенко Э.П. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач. 2009. № 2. С. 8-14.
Kovtun A.V., Yakovenko A.N., Yakovenko E.P. i dr. Lekarstvenno-inducirovannye porazheniya pecheni. Diagnostika i lechenie. Lechashchij vrach. 2009. № 2. S. 8-14.
- Ключарёва А.А. Лекарственный гепатит. Медицинские новости. 2012. № 12. С. 25-32.
Klyucharyova A.A. Lekarstvennyj gepatit. Medicinskie novosti. 2012. № 12. S. 25-32.
- Болиева Л.З., Кабаладзе С.А. Влияние ацетилсалициловой кислоты и це-лекоксиба на канцерогенез печени и пищевода у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 1. С. 93-96.
Bolieveva L.Z., Kabaladze S.A. Vliyanie acetilsalicilovoy kisloty i celekoksiba na kancerogenez pecheni i pishchevoda u krysov // Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2007. T. 143. № 1. S. 93-96.
- Сереброва С.Ю. Ятрогенный дисбиоз кишечника у гастроэнтерологических больных. Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 29. С. 2110-2116.
Serebrova S.Yu. Yatrogennyj disbioz kishhechnika u gastroehnterologicheskikh bol'nykh. Russkij medicinskij zhurnal. 2006. T. 14. № 29. S. 2110-2116.
- Gibson G.R. Dietary modulation of the human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995. № 125. P. 1401-1412.
- Roberfroid M.B. Functional food concept and its application to prebiotics. Dig. Liver Dis. 2002. № 43. P. 105-110.
- Priebe M. The physiology of colonic metabolism: possibilities for intervention with pre- and probiotics. Eur. J. Nutr. 2002. № 1. P. 2-10.
- Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. Русский медицинский журнал. 2003. № 11. С. 3-7.
Havkin A.I. Mikrobiocenozy kishhechnika i immunitet. Russkij medicinskij zhurnal. 2003. № 11. S. 3-7.
- Pennacchia C., Vaughan E.E., Villani F. Potential probiotic Lactobacillus strains from fermented sausages: Further investigations on their probiotic properties. Meat. Science. 2006. № 73. P. 90-101.
- Sarkar S. Potential of prebiotics as functional foods – a review. Nutrition & Food Science. 2007. № 37. P. 168-177.
- Marteau P., Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics. J. Clin. Gastroenterol. 2004. № 38. P. 67-69.
- Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al. Prebiotic concept for infant nutrition. Acta Paediatrica. 2003. № 441. P. 64-76.
- Козлова И.В., Липатова Т.Е., Афонина Н.Г., Кветной И.М. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом: роль некоторых факторов диффузной эндокринной системы желудка в ее возникновении. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2006. № 1. С. 47-53.
Kozlova I.V., Lipatova T.E., Afonina N.G., Kvetnoj I.M. Gastropatiya, inducirovannaya nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami, u bol'nykh osteoartrozom: rol' nekotorykh faktorov diffuznoj ehndokrinnoj sistemy zheludka v ee vozniknovenii. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, kolono-proktologii. 2006. № 1. S. 47-53.
- Коган Е.А., Низяева Н.В., Демур Т.А. и др. Автономность роста очагов аденомы: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров. Иммунология. 2011. № 12. С. 311-325.
Kogan E.A., Nizyaeva N.V., Demura T.A. i dr. Avtonomnost' rosta ochagov adenomioza: immunogistohimicheskie osobennosti ehkspressii markerov. Immunologiya. 2011. № 12. S. 311-325.
- Enescu A., Mitrut P., Buteica E. et al. Drug-induced hepatitis - morphological and ultrastructural aspects. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2007. № 48 (4). P. 449-454.
- Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема. Практическая медицина. 2014. № 1 (77). С. 15-19.
Baranovskij A.YU., Marchenko N.V., Miteljlik U.A., Rajhel'son K.L. Rol' faktora nekroza opuholi al'fa v razvitii autoimmunnoj patologii pecheni: nereshennaya problema. Prakticheskaya medicina. 2014. № 1 (77). S. 15-19.
- Kobayashi M., Mikami D., Kimura H. et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF- α -induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017. № 2. P. 499-505.
- Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Hatanaka E. et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. J Nutr Biochem. 2011. № 9. P. 849-855.
- Копылова О.И., Кураева Т.Л., Лаврикова Е.Ю. и др. Полиморфные маркеры генов IL2RA и IL2: популяционные различия в ассоциации с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 14-18.
Kopylova O.I., Kuraeva T.L., Lavrikova E.YU i dr. Polimorfnye markery genov IL2RA i IL2: populyacionnye razlichiya v associacii s saharnym diabetom. Saharnyj diabet. 2012. № 1. S. 14-18.
- Walker A.M. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. 1997. № 40. P. 201-208.

ТАКТИКА ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ «ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ»

Л.И. Буторова¹, Н.Г. Кадникова², М.А. Осадчук¹, Ю.В. Осокин², Т.Э. Плавник³, Р.Г. Плавник⁴, А.Н. Рассыпнова⁵, С.Р. Реккель⁶, Г.М. Токмулина¹,

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; ²Центральный клинический госпиталь реабилитации ФМБА;

³ГБУЗ «Городская поликлиника» № 195 ДЭМ; ⁴ФГАОУ ВО РУДН; ⁵ГБУЗ «Городская поликлиника № 214»;

⁶ФГБУ Поликлиника 2 УД ПРФ, г. Москва

Введение

В настоящее время принято положение о проведении долгосрочной поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Это связано с тем, что у подавляющего большинства больных как эрозивной, так и неэрозивной рефлюксной болезнью в течение года после курсового лечения возникает рецидив заболевания.

Актуальность проблемы лечения ГЭРБ заключается в том, что при отсутствии поддерживающей терапии по завершению инициального курса лечения в большинстве случаев развивается рецидив заболевания. Исходя из данных мета-анализа N. Chiba и R.H. Hunt, в группе больных, получавших плацебо, частота рецидива эрозий пищевода в течение года составила 82%, и практически у всех пациентов с неэрозивной формой рефлюксной болезни отмечалось возобновление симптомов заболевания.

В статье представлены собственные данные по оценке эффективности и безопасности препарата Хайрабезол® (рабепразол) для долгосрочного лечения ГЭРБ.

Любая форма ГЭРБ может иметь хроническое прогрессирующее течение. Прогрессирование неэрозивной рефлюксной болезни в эрозивную форму может достигать 30% в течение года. Повторные эрозивные повреждения слизистой оболочки пищевода приводят к развитию осложнений ГЭРБ. К ним относят: стриктуры пищевода (7–23%), кровотечения из эрозий и язв (2–10%). Устойчивый многолетний патологический гастроэзофагеальный заброс ассоциируется с метаплазией эпителия пищевода (пищевод Барретта – 8–20%), что является предраковым состоянием. При наличии пищевода Барретта за 10 лет от рака пищевода умирают 2% пациентов.

Цель консервативного лечения: устранение симптомов ГЭРБ путем снижения кислотности рефлюктанта и его количества, попадающего в пищевод и смежные органы.

Стандарты диагностики и лечения ГЭРБ (2013 г.) рекомендуют проводить терапию в два этапа. Основной (инициальный) курс терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах назначается для купирования симптомов заболевания при неэрозивной форме ГЭРБ или для заживления единичных эрозий на срок не менее четырех недель, а при эзофагите с множественными эрозиями и/или язвами – до восьми недель. У пожилых пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов продолжительность основного курса лечения увеличивается до 12 недель.

Второй этап – поддерживающая терапия ИПП. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекват-

ного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90–98%.

Общая информация

К настоящему времени нет четких рекомендаций по длительности поддерживающей терапии. Но всеми исследователями подчеркивается, что речь идет о долгосрочном лечении. Как правило, после окончания курса инициальной терапии эрозивного эзофагита дальнейший курс лечения назначают на 26–52 недели. В этой связи особенно актуально встает вопрос о выборе ИПП. Эффективность всех ИПП при длительном лечении сходна, но из-за особенностей метаболизма рабепразол имеет явные преимущества среди остальных препаратов:

1) эффект рабепразола максимален уже после первого приема (препарат активизируется в широком диапазоне pH);

2) эффективная доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП;

3) рабепразол надежнее подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизма гена цитохром P450. Эффекты рабепразола предсказуемы;

4) рабепразол безопасен для пациентов, принимающих несколько лекарственных препаратов одновременно;

5) установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола.

Задачи исследования

С целью оценки эффективности и безопасности длительного применения Хайрабезола® для проведения поддерживающей терапии ГЭРБ было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование на базе городских поликлиник г. Москвы под руководством сотрудников кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Материал и методы

Всего в исследовании участвовали 118 пациентов с клинико-эндоскопической ремиссией ГЭРБ, достигнутой в результате инициального курса терапии Хайрабезолом® в дозе 20 мг: 56 (47,46%) мужчин и 62 (52,54%) женщины, средний возраст составил 42,9 года.

В зависимости от ранее установленной степени эзофагита по классификации Савари–Миллера пациенты были рандомизированы на три группы. Для поддерживающей терапии были избраны следующие режимы дозирования: Хайрабезол 20 мг ежедневно (подгруппа А), 20 мг через день (подгруппа Б) и 20 мг «по требованию» (подгруппа В). При отсутствии рецидива симптоматики в течение полугода доза ИПП в подгруппах А и Б уменьшалась до 10 мг. В качестве критерия эффективности терапии рассматривалось отсутствие изжоги.

Пациенты контрольной группы не получали поддерживающей терапии, при развитии рецидива ГЭРБ им проводился курс основной терапии стандартными дозами ИПП.

Длительность наблюдения за больными составила один год, на протяжении которого осуществлялось пять визитов: инициальный визит, визиты через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала исследования.

Пациенты вели ежедневный дневник, в котором отмечали рецидив симптоматики ГЭРБ и количество дней с изжогой за неделю. В течение всего времени проведения исследования с пациентами поддерживалась телефонная связь для оценки переносимости лечения и необходимости коррекции терапии. Оценка качества жизни осуществлялась по опроснику SF-36. Клиническое исследование крови проводилось через 6 и 12 месяцев исследования, эндоскопический контроль проводился по завершению наблюдения, через 12 месяцев.

Результаты обследования

В течение первых трех месяцев наблюдения в группах пациентов, получавших поддерживающую терапию через день или ежедневно, рецидивов изжоги не отмечалось.

Через шесть месяцев наблюдения рецидив изжоги отмечался у всех пациентов из группы контроля. У 11 (78,57%) пациентов 1В группы и у 13 (100%) пациентов группы 2В, которым поддерживающая терапия проводилась в режиме «по требованию». Среднее количество дней в неделю с изжогой было больше у пациентов из групп В: 1В – 2,1 дня; 2В – 2,4 дня по сравнению с пациентами групп Б: 1Б – 1,4 дня; 2Б – 1,5 дня.

Через шесть месяцев пациентам групп 1А, 1Б, 2А и 2Б доза рабепразола была снижена до 10 мг: 1А и 2А – ежедневный прием по 10 мг, 1Б и 2Б – 10 мг через день.

Через девять месяцев поддерживающей терапии у 55 пациентов (63,22%), несмотря на снижение дозы ИПП в два раза, сохранялась ремиссия заболевания, еще через три месяца поддерживающей терапии в той же дозе количество пациентов без рецидивов изжоги существенно не изменилось. Среднее количество дней с изжогой у пациентов с эзофагитом 0 ст., получавших поддерживающую терапию ИПП в режиме «по требованию», составило 2,1 дня, у пациентов с эзофагитом I ст. – 3,2 дня.

Динамики основных общеклинических (Hb, RBC, MCV, MCHC, PLT, WBC) и биохимических показателей крови (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин, глюкоза, креатинин, общий белок) за время наблюдения в сторону ухудшения не прослежено.

При контрольном эндоскопическом исследовании через 12 месяцев лечения у пациентов 1-й и 2-й групп без рецидива изжоги признаков эзофагита не отмечалось.

При оценке качества жизни по опроснику SF-36 выявлен рост средних показателей в группах, получавших ИПП ежедневно или через день: средний показатель физического функционирования (PF) увеличился с 35,1±6,4 до 48,2±2,1 балла (p<0,05); ролевого физического функционирования (RP) – с 31,3±5,1 до 45,2±2,3 балла (p<0,05); показатель общего состояния здоровья (GH) повысился недостоверно (с 38,9±8,4 до 41,21±2,1 балла; p>0,05). Показатели психологического компонента здоровья изменились следующим образом: жизнеспособность (VT): 34,6±6,3 и 38,2±4,9 балла (p>0,05); социальное функционирование (SF) – 27,6±11,2 и 38,8±5,3 балла (p<0,05); ролевое эмоциональное функционирование (RE) – 28,8±8,4 и 40,2±3,1 балла (p<0,05). Значимых побочных

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Группы пациентов	Подгруппы пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии		
	20 мг ежедневно	20 мг через день	20 мг «по требованию»
1-я группа – эзофагит 0 ст. (эндоскопически негативная рефлюксная болезнь), n=47	1А, n=15	1Б, n=18	1В, n=14
2-я группа – эзофагит I ст. (несливающиеся эрозии, занимающие менее 10 % окружности дистального отдела пищевода), n=40	2А, n=14	2Б, n=13	2В, n=13
Группа контроля, n=31: • n=20, эзофагит 0 ст. • n=11, эзофагит I ст.	0	0	0
n=118	29	31	27

ТАБЛИЦА 2.

Количество больных без рецидива изжоги через шесть месяцев наблюдения

1-я группа (эзофагит 0 ст.), n=47 (%)			2-я группа (эзофагит I ст.), n=40 (%)			Контроль
1-я группа (эзофагит 0 ст.), n=47 (%)	1Б, n=18 20 мг через день	1В, n=14 20 мг по требованию	2А, n=14 20 мг ежедневно	2Б, n=13 20 мг через день	2В, n=13 20 мг по требованию	
15 (100%)	17 (94,44%)	3 (21,43%)	14 (100%)	10 (76,92%)	0	0

ТАБЛИЦА 3.

Количество больных без рецидива изжоги через девять и двенадцать месяцев наблюдения

1-я группа (эзофагит 0 ст.), n=47 (%)			2-я группа (эзофагит I ст.), n=40 (%)			Всего
1А, n=15 10 мг ежедневно	1Б, n=17 10 мг через день	1В, n=14 20 мг по требованию	2А, n=14 10 мг ежедневно	2Б, n=10 10 мг через день	2В, n=13 20 мг по требованию	
через 9 месяцев						
15 (100%)	17 (100%)	0	14 (100%)	9 (90,0%)	0	55 (61,8%)
через 12 месяцев						
15 (100%)	17 (100%)	0	14 (100%)	7 (70%)	0	53 (60,9%)

эффектов на фоне проведения поддерживающей терапии не зафиксировано. Все пациенты, включенные в исследование, завершили лечение по рекомендованным схемам.

Выводы

ГЭРБ – хроническое заболевание с частыми рецидивами симптоматики или эрозий слизистой оболочки пищевода. Поддерживающая терапия ИПП предотвращает рецидивы ГЭРБ. Характер поддерживающей терапии должен быть дифференцированным, учитывая исходную степень тяжести эзофагита, которую международные эксперты рекомендуют оценивать по Лос-Анджелесской классификации.

В результате проведенного исследования установлено, что если после завершения инициальной терапии не проводится профилактического назначения ИПП, рецидив изжоги отмечается у 54,84% больных уже через три месяца и у 100% пациентов через шесть месяцев. Обращает внимание, что среднее число дней в неделю с изжогой в группе пациентов, не получавших поддерживающую терапию, достоверно больше по сравнению с больными, принимавшими ИПП.

Эффективность поддерживающей терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (эзофагит 0 ст.) при назначении Хайрабезола® через день в суточной дозе 20 мг в течение шести месяцев с последующим снижением дозы до 10 мг через день практически не отличалась от режима ежедневного приема препарата. Рецидива изжоги не отмечено у 100% больных, принимавших препарат 20 мг ежедневно и у 94,44%, принимавших его через день. Снижение дозы ИПП до 10 мг на последующие шесть месяцев не

снизило эффективность поддерживающей терапии, рецидива изжоги не зафиксировано ни у одного пациента. У пациентов с эзофагитом 0 ст. при приеме ИПП в режиме «по требованию» рецидив изжоги был выявлен через три месяца у 28,57%, а через шесть месяцев у 78,57%. При рецидиве изжоги у 20% пациентов через шесть месяцев с исходным эзофагитом 0 ст. выявлено ухудшение эндоскопической картины в виде развития эзофагита I ст.

У пациентов с исходным эзофагитом I ст. наиболее эффективна тактика поддерживающей терапии с ежедневным приемом Хайрабезола® 20 мг в течение первых шести месяцев лечения с последующим снижением до 10 мг ежедневно. При приеме ИПП через день у 23,08% пациентов отмечен рецидив изжоги через шесть месяцев. Результаты проведенного исследования подтверждают мнение большинства экспертов, что режим поддерживающей терапии «по требованию» не должен рекомендоваться больным даже с минимальной исходной степенью выраженности эрозивного эзофагита. Так, возобновление изжоги через три месяца выявлено у 61,54%, через шесть месяцев – у 100%. У 18,52% больных рецидив симптоматики сопровождался развитием эзофагита I ст.

При долгосрочном применении Хайрабезола ни у одного пациента не было зафиксировано побочных эффектов, не отмечено изменений со стороны показателей крови. При оценке качества жизни по опроснику SF-36 отмечен достоверный рост средних показателей физического и психологического компонентов здоровья. 

ЭЗОМЕПРАЗОЛ КАНОН В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Э.П. Яковенко¹, А.В. Яковенко¹, А.Н. Иванов¹, Н.А. Агафонова¹, Ю.В. Григорьева², И.П. Солуянова³,

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва,

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента, г. Москва,

³Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является широко распространенным заболеванием, занимая лидирующее место среди гастроэнтерологической патологии. Широкая распространенность ГЭРБ среди населения позволила на 6-й Европейской неделе гастроэнтерологии в Бирмингеме в 1997 году провозгласить лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» [1–3]. У 15–20% пациентов течение ГЭРБ осложняется развитием пищевода Барретта, у 7–23% – стриктур пищевода, у 2% с наличием эрозивно-язвенного эзофагита – развитием кровотечений. При этом пищевод Барретта является одним из серьезных осложнений ГЭРБ из-за увеличения риска развития аденокарциномы пищевода [4].

Понимание патогенетических механизмов формирования ГЭРБ необходимо для рационального подхода к лечению данной патологии. Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ считается нарушение барьерной функции сфинктерного аппарата, в результате которого происходит заброс желудочного и/или дуоденального содержимого и увеличивается время воздействия на слизистую оболочку пищевода (СОП) факторов агрессии, таких как соляная кислота, пепсин, пан-

креатические ферменты и желчные кислоты. Нарушение функции антирефлюксного барьера сводится к трем механизмам: первичное снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС); увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления; полная или частичная его деструктуризация, например, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

Среди агрессивных факторов желудочного содержимого наибольшее значение отводится соляной кислоте и пепсину, дуоденального – желчным кислотам и трипсину. По мнению некоторых исследователей, в большинстве случаев степень тяжести эзофагита коррелирует не только с продолжительностью воздействия кислоты на пищевод, но и с повышением кислотности рефлюксата. Роль кислотно-пептического фактора в развитии ГЭРБ подтверждается и высокой эффективностью антисекреторных препаратов в лечении данной категории больных.

Исследования последних лет показали, что в развитии эзофагита существенную роль играет продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 8 и 1b) эпителиальными клетками пищевода, обусловленная рефлюксами соляной кислоты и желчи. Наличие данных цитокинов индуцирует

миграцию в СОП лимфоцитов и нейтрофилов, что лежит в основе развития воспаления и последующего повреждения эпителия. Это позволяет рассматривать рефлюкс-эзофагит не только как кислотоопосредованное, но и как цитокинозависимое повреждение [5, 6].

Терапия ГЭРБ предусматривает воздействие на основные звенья патогенеза – нормализацию моторики верхних отделов пищеварительного тракта и снижение агрессивности желудочного рефлюксата. Что касается коррекции моторных расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, оказалось, что использование прокинетики препаратов в монотерапии ГЭРБ в настоящее время признано неэффективным [7]. Ведущая роль в терапии эзофагита и контроле симптомов ГЭРБ принадлежит фармакологическому подавлению кислотной продукции желудка с использованием ИПП, которые обладают самым мощным антисекреторным эффектом [8, 9].

Мета-анализ работ, посвященных изучению корреляции между уровнем внутрипищеводного pH и скоростью эпителизации эрозий СОП, показал, что заживление эрозивных поражений у большинства больных происходит в тех случаях, когда удается поддержать уровень интрагастрального pH > 4,0 на протяжении не менее 22 ч в сутки [10].

В большинстве стран используются пять различных ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Все ИПП обладают сходным механизмом действия – способностью угнетать базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке путем ингибирования фермента H⁺/K⁺-АТФазы (или протонной помпы), локализованного на каналикулярных мембранах париетальных клеток, обращенных в просвет желудочных желез. ИПП легко проникают в париетальную клетку, при низких значениях pH препарат активизируется и связывается с одной или двумя из 1333 аминокислот протонной помпы и блокирует продукцию соляной кислоты данной париетальной клеткой до конца ее жизни. В результате ИПП вызывают выраженное угнетение секреции соляной кислоты, продолжающееся в течение более длительного периода, чем время их циркуляции в плазме крови, и для восстановления кислотной продукции требуется синтез новых протонных помп. В то же время имеются значимые различия в эффективности ИПП, обусловленные осо-

бенностями фармакологических свойств препаратов и метаболизма их в организме, что требует индивидуального подхода к их выбору. Эти индивидуальные различия обусловлены многими факторами, такими как возраст, пол, курение, *Helicobacter pylori* (Hр) статус, а главное, фармакологическими характеристиками и генетическими различиями в скорости печеночного метаболизма ИПП. В результате идет поиск новых ИПП и улучшение качеств уже известных, в частности, разделение рацемических смесей на изомеры.

Эзомепразол – первый ИПП, представленный в виде S-изомера омепразола, особенности фармакокинетики которого обеспечивают медленный метаболизм в печени, уменьшение системного клиренса, увеличение доставки активного вещества к протонным помпам, ингибирование большего числа протонных помп париетальных клеток. Эзомепразол в отличие от рацемической смеси омепразола (R- и S-изомеров) и других ИПП обладает рядом отличительных фармакологических и клинических свойств: высокой биодоступностью, нелинейной кинетикой, позволяющей резко увеличить концентрацию вещества в плазме крови по сравнению с омепразолом, быстрым наступлением кислотодепрессивного эффекта и продолжительным действием, а также медленной биотрансформацией в печени, что обеспечивает длительное сохранение высоких концентраций активного вещества в плазме крови. Препарат обладает низкой токсичностью, что позволило увеличить разовую дозу до 40 мг. Эзомепразол может вступать в лекарственные взаимодействия, что необходимо учитывать при его назначении коморбидным пациентам [11, 12].

Многочисленные клинические исследования показали высокую эффективность препарата в терапии кислотозависимых заболеваний: отмечены рост частоты заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите, гастродуоденальных язв, а также эффективная профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты, увеличение процента эрадикации Hр [13, 14]. Использование эзомепразола позволяет преодолеть индивидуальные различия в кислотодепрессивном эффекте ИПП у быстрых и медленных метаболайзеров [15]. В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество дженериков и оригинальных ИПП, и выбор конкретного препарата должен основываться на доказанной клинической эффективности.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность Эзомепразола Канон в терапии эрозивной и неэрозивной ГЭРБ.

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов (46 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 19 до 72 лет (средний возраст составил 42,4±9,3 года), из них 29 – с эрозивной ГЭРБ (ЭГЭРБ) и 36 – с неэрозивной ГЭРБ (НГЭРБ).

Критерии включения больных в исследование:

- наличие пищеводных проявлений ГЭРБ, беспокоящих пациентов в течение шести и более месяцев;
- отсутствие эзофагитов определенной этиологии (вирусные, грибковые, бактериальные, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, дисметаболические, аллергические, эозинофильные и др.);
- отсутствие осложнений заболевания (кровотечения, стриктуры пищевода, пищевод Барретта);
- возраст 18 лет и старше;
- согласие на участие в исследовании.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика основных клинических проявлений ГЭРБ у наблюдаемых больных

Симптомы	Количество пациентов в группах				p
	до лечения, n=65		окончание лечения, n=65		
	n	%	n	%	
Изжога	65	100	8	12,3	<0,05
Степень тяжести изжоги (баллы)	2,6±1,8		1,0		<0,05
Регургитация, кислый вкус	23	35,4	4	6,2	<0,01
Комок в горле	12	18,5	1	1,5	<0,05
Одинофагия	3	4,6	0	0	>0,05
Сухость в горле	10	15,4	1	1,5	<0,01
Хронический кашель	7	10,8	1	1,5	<0,05
Отсутствие симптомов	0	0	56	86,2	<0,05

Примечание: в данной и последующих таблицах p – достоверность различий показателей до и после терапии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- использование ИПП, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов в течение последних четырех недель;
- наличие Hр-инфекции;
- наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- состояния после абдоминальной хирургии;
- хронические заболевания любых органов и систем, требующие постоянного приема рецептурных и безрецептурных препаратов;
- злоупотребление алкоголем;
- онкологические процессы любой локализации;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей;
- наличие противопоказаний для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Оценка клинических проявлений проводилась с использованием дневников, в которых отмечали наличие симптомов, а также информацию об использовании симптоматической терапии (прием антацидов или альгинатов). Особый акцент был сделан на наличие и выраженность изжоги – ведущего симптома ГЭРБ, которая оценивалась по 5-балльной шкале:

0 – нет;

1 – легкая (изжога беспокоит эпизодически и не влияет на повседневную жизнь пациента);

2 – умеренная (изжога, на которую нельзя не обратить внимание; иногда влияет на обычную жизнь пациента);

3 – тяжелая (изжога беспокоила в течение большей части дня; постоянно влияет на повседневную активность пациента);

4 – очень тяжелая (постоянная изжога; сильно влияет на повседневную активность пациента).

Всем пациентам до лечения и через четыре недели терапии была проведена ЭГДС. При первичном исследовании всем взята биопсия из антрального отдела желудка для проведения быстрого уреазного теста для выявления Hр. Оценка СОП проводилась при НГЭРБ согласно Вивейскому соглашению и при ЭГЭРБ – с использованием Лос-Анджелесской классификации по степеням A–D [16, 17].

Исходно и через четыре недели от начала терапии всем пациентам были проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, аминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, креатинин, холестерин) и общий анализ мочи.

Лечение проведено согласно современным руководствам по ведению больных ГЭРБ и включало изменение стиля жизни и назначение ИПП. При НГЭРБ Эзомепразол Канон назначался по 20 мг 1 раз в день, при ЭГЭРБ – 40 мг 1 раз в день, за 30 мин до завтрака в течение четырех недель. При изжоге, возникающей на фоне приема Эзомепразола Канон, допускался прием буферных антацидов или альгинатов.

Эффективность терапии оценивалась по нескольким критериям:

- частота достижения клинической ремиссии;
- скорость наступления клинической ремиссии – время, потребовавшееся для устойчивого купирования изжоги и других симптомов заболевания (определялось как первые семь дней подряд без изжоги и других симптомов);

ТАБЛИЦА 2.

Динамика основных клинических проявлений у пациентов с ЭГЭРБ и НГЭРБ

Симптомы	Количество пациентов в группах							
	НГЭРБ, n=36				ЭГЭРБ, n=29			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3		4	
Изжога	36 ²	100	5 ¹	13,9	29 ⁴	100	33	10,3
Степень тяжести изжоги (баллы)	2,9 ± 1,4 ²		1,0 ¹		2,7 ± 1,1 ⁴		1,0 ³	
Регургитация, кислый вкус	13 ²	36,1	2 ¹	5,6	10 ⁴	34,5	2 ³	6,9
Комок в горле	7 ²	19,4 ¹	0	0	5	17,2	1	3,4
Одинофагия	0	0	0	0	3 ⁴	10,3	0 ³	
Сухость в горле	6 ²	16,7	1 ¹	2,8	4 ⁴	13,8	0 ³	
Хронический кашель	4 ²	11,1	0 ¹	0	3	10,3	1	3,4
Отсутствие симптомов	0 ²	0	30 ¹	83,3	0 ⁴	0	26 ³	89,7

Примечание: верхние индексы обозначают номера граф, показатели которых имеют достоверные различия.

ТАБЛИЦА 3.

Эндоскопическая характеристика СОП до и после лечения у пациентов с ЭГЭРБ и НГЭРБ

Признаки	Количество пациентов в группах							
	ЭГЭРБ, n=29				НГЭРБ, n=36			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЭГЭРБ, всего:	29	100	2*	6,9	-	-	-	-
Градация А	17	58,6	2*	6,9	-	-	-	-
Градация В	9	31,0	0*	0	-	-	-	-
Градация С	3	10,3	0	0	-	-	-	-
Неэрозивный эзофагит	-	-	5*	17,2	17	47,2	3**	8,3
Нормальная СОП	-	-	22*	75,9	19	52,8	33**	91,7

Примечание: * – различия достоверны в группе ЭГЭРБ, ** – в группе НГЭРБ.

- тяжесть сохранившейся изжоги через четыре недели терапии;

- частота достижения эндоскопической ремиссии – процент пациентов с зарубцевавшимися эрозиями пищевода и купированием катарального эзофагита при повторной ЭГДС.

Оценка безопасности основывалась на анализе любых клинических проявлений, возникших в процессе терапии с оценкой их тяжести и связи с назначаемым препаратом, а также на основе появлений любых изменений лабораторных показателей.

При статистической обработке полученных данных нами использовалась средняя арифметическая (М), стандартная ошибка средней арифметической (m) и критерий χ^2 . Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты исследования. При ЭГДС из 65 пациентов с ГЭРБ у 29 (44,6%) выявлен эрозивный эзофагит и у 36 (55,4%) – эрозий и язв не обнаружено. Среди 29 пациентов с ЭГЭРБ эзофагит градации А имел место у 17 (58,6%), градации В – у 9 (34,5%), градации С – у 3 (10,3%). Из 36 пациентов с НГЭРБ катаральный эзофагит имел место у 17 (47,3%), у остальных 19 (52,6%) СОП была без видимых изменений.

При изучении клинической картины у наблюдаемых пациентов оказалось, что частота обнаружения симптомов существенно не различались у больных с ЭГЭРБ и НГЭРБ. Ведущим симптомом в обеих группах была изжога, которая выявлялась у всех пациентов, при этом степень выраженности ее практически не различалась в обеих группах. Регургитация и кислый вкус имели место у 36,1% и 34,5%, чувство комка в горле – у 19,4% и 17,2%, сухость в горле – у 16,7% и 13,8%, хронический кашель – у 11,1% и 10,3% больных с неэрозивной и эрозивной ГЭРБ, соответственно.

Все больные закончили исследование согласно протоколу. После окончания четырехнедельного курса лечения Эзомепразолом Канон отмечено существенное снижение частоты выявления клинических симптомов заболевания: у 56 (86,2%) пациентов достигнута клиническая ремиссия, у 8 (12,3%) сохранялась изжога в различных сочетаниях: с кислым вкусом, чувством кома, сухостью в горле, и у 1 (1,5%) оставался сухой кашель без других симптомов ГЭРБ. При этом отмечено снижение степени тяжести оставшейся изжоги (таблица 1).

Положительная динамика клинических проявлений была сходной у пациентов с ЭГЭРБ и НГЭРБ (таблица 2).

ТАБЛИЦА 4.

Динамика биохимических показателей в процессе лечения Эзомепразолом Канон

Показатель	Нормальные значения	Показатели у пациентов	
		до лечения, n=65, М-м	после лечения, n=65, М-м
Билирубин общий	3,4-22,2 ммоль/л	16,3-4,7	16,9-5,0
Глюкоза	3,58-6,05 ммоль/л	5,9-0,2	5,5-0,6
Креатинин	44-150 ммоль/л	82,1-7,3	87,3-8,9
АлАТ	7-40 МЕ/л	30-8,6	22,9-5,0
АсАТ	14-47 МЕ/л	24,1-6,6	29,6-9,4
ГГТП	12-54 МЕ/л	36-6,5	29,6-9,2
Щелочная фосфатаза	38-290 МЕ/л	156,1-9,6	137-11,5

Влияние четырехнедельного курсового лечения препаратом Эзомепразол Канон на состояние СОП у пациентов с ЭГЭРБ и НГЭРБ по результатам эндоскопического исследования представлено в таблице 3.

Как следует из представленных в таблице 3 данных, отмечена существенная положительная динамика состояния СОП: у 75,9% пациентов с ЭГЭРБ достигнута эндоскопическая ремиссия – зарубцевались эрозии и разрешился эзофагит, у 17,2% – оставалось воспаление и у 6,9% – единичные рубцующиеся эрозии, у 91,7% пациентов с НГЭРБ выявлена нормальная СОП, то есть достигнута эндоскопическая ремиссия. В целом к окончанию терапии нормальная СОП была выявлена у 55 (84,6%) из 65 больных ГЭРБ. Отрицательной динамики состояния СОП нами не выявлено.

При оценке эффективности четырехнедельного курса лечения Эзомепразолом Канон оказалось, что к окончанию терапии клиническая и эндоскопическая ремиссия была достигнута у 86,2% и 84,6% пациентов, соответственно. При этом частота достижения эндоскопической ремиссии составила 91,7% и 75,9% ($p < 0,05$) у пациентов с НГЭРБ и ЭГЭРБ, соответственно. В то же время клиническая ремиссия чаще (хотя и статистически недостоверно) была отмечена при ЭГЭРБ (89,7%), чем при НГЭРБ (83,3%). Изжога слабой степени выраженности (1 балл) сохранялась у 3 (10,3%) больных с ЭГЭРБ с наличием у них эзофагита и у 6 (16,7%) – с НГЭРБ, из них у 4 (11,1%) с наличием эндоскопической ремиссии.

Сроки наступления устойчивой клинической ремиссии имели существенные межиндивидуальные различия и составляли от 1 до 10 дней, в среднем $2,7 \pm 1,3$ дня, существенно не различаясь при ЭГЭРБ и НГЭРБ – $2,6 \pm 1,3$ и $2,9 \pm 0,6$ дня, соответственно.

Для оценки безопасности проводимой терапии Эзомепразолом Канон изучались результаты клинического и биохимического исследования крови до и после лечения. У наблюдаемых пациентов не выявлено существенных отклонений от нормы показателей клинического и биохимического анализа крови (таблица 4).

Полученные данные свидетельствуют, что Эзомепразол Канон не оказывает существенного влияния на основные биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени и почек. Переносимость препарата была хорошей. У одной больной в начале терапии появилась головная боль, прошедшая самостоятельно.

Обсуждение. В исследование были включены больные с ГЭРБ, с отсутствием сопутствующих заболеваний, наличие и лечение которых могло повлиять на оценку эффективности Эзомепразола Канон. Диагноз ГЭРБ устанавливался на основе анализа клинической картины, при этом главным критерием диагностики заболевания нами рассматривалось наличие изжоги – наиболее значимого критерия диагностики заболевания [18]. Клиническая картина ГЭРБ у наблюдаемых пациентов была типичной, при этом частота выявления симптомов и выраженность изжоги не зависела от степени повреждения СОП, что согласуется с современными литературными данными [17, 19].

Состояние СОП оценивалось при проведении ЭГДС до и после терапии с выделением нормальной слизистой, неэрозивного и эрозивного эзофагита, что определяло тактику ведения конкретных пациентов. Схемы терапии пациентов

эрозивной и неэрозивной ГЭРБ с использованием ИПП были стандартными и соответствовали национальным рекомендациям по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Нр заболеваний [2, 17].

В проведенном открытом несравнительном исследовании было показано, что эффективность терапии Эзомепразолом Канон больных с ГЭРБ оказалась достаточно высокой и соответствовала литературным данным по эффективности оригинального эзомепразола при данной патологии [20, 21]. Так, через четыре недели у 86,2% пациентов была достигнута клиническая и у 84,6% – эндоскопическая ремиссия. При этом скорость наступления клинической ремиссии составила около трех дней. К окончанию терапии у 9 (13,8%) пациентов сохранялась изжога с минимальной степенью выраженности. При этом изжога сохранялась как при наличии, так и при отсутствии эзофагита. В то же время следует отметить, что четырехнедельный курс терапии является недостаточным для достижения ремиссии заболевания, особенно это касается ЭГЭРБ. Несмотря на то, что мы не проводили гистологического исследования СОП, литературные данные последних лет свидетельствуют, что эндоскопическая ремиссия ГЭРБ достигается значительно быстрее, чем морфологическая и у данных пациентов в течение длительного времени могут сохраняться морфологические признаки повреждения СОП, которые лежат в основе рециди-

вирования заболевания: базальная гиперплазия эпителия, удлинение сосочков, инфильтрация нейтрофилами/эозинофилами, и что особенно важно, расширение тесных межэпителиальных соединений. Последний гистологический признак считается ключевым маркером как ЭГЭРБ, так и НГЭРБ и отсутствует при функциональной изжоге, которая, как известно, рефрактерна к терапии ИПП [22, 23]. Данные гистологические изменения могут разрешаться только при продолжительном приеме (не менее шести месяцев) ИПП, что является обоснованием для назначения поддерживающей терапии пациентам ГЭРБ [8, 18, 24].

Выводы. Проведенное исследование показало, что терапия Эзомепразолом Канон больных ГЭРБ оказалась эффективной и безопасной. К окончанию четырехнедельного курса лечения у 86,2% пациентов была достигнута клиническая и у 84,6% – эндоскопическая ремиссия. При этом скорость наступления клинической ремиссии составила около трех дней. К данному сроку у большинства пациентов зарубцевались эрозии СОП и разрешился катаральный эзофагит. При использовании препарата побочные эффекты отсутствовали, отрицательной динамики показателей клинического исследования и биохимического анализа крови не выявлено, что свидетельствует о высоком уровне его безопасности. 

Библиографический список можно запросить в редакции.

УДК: 616.33-007.43-073

Код специальности ВАК: 14.01.17; 14.01.28

О НОВОМ ФИЗИКАЛЬНОМ СИМПТОМЕ В ДИАГНОСТИКЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

А.А. Гаранин, Э.Э. Адыширин-Заде, А.М. Осадчук,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Гаранин Андрей Александрович – e-mail: sameagle@yandex.ru

Дата поступления
29.08.2017

Введение. В статье представлено описание и научное обоснование физикального признака грыж пищевода и желудка. **Материал и методы.** Приведены патофизиологические механизмы, приводящие к возникновению патологической перистальтики пищевода и желудка, составляющие сущность предложенного симптома. Обоснована локализация точек, в которых выслушивается пищеводно-желудочно-диафрагмальный шум при данном заболевании. **Результаты и обсуждение.** Рассчитаны чувствительность и специфичность нового способа выявления грыж пищевода и желудка, определена прогностическая ценность, которые показали его высокую эффективность в качестве диагностического приема. Показана частота встречаемости клинических симптомов у больных с грыжей пищевода и желудка. **Заключение.** Предложенный физикальный способ диагностики грыж пищевода и желудка является попыткой заполнить существующие в настоящее время пробелы между субъективными ощущениями больного с данной болезнью и инструментальными методами.

Ключевые слова: грыжа пищевода и желудка, физикальный способ диагностики, патологическая перистальтика, пищеводно-желудочно-диафрагмальный шум.

Introduction. The article describes and scientifically substantiates the physical signs of hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. **Material and methods.** Pathophysiological mechanisms leading to the appearance of abnormal peristalsis of the esophagus and stomach, which constitute the essence of the proposed symptom, are presented. The localization of points in which the esophageal-gastro-diaphragmatic noise is heard in this disease is justified. **The results and discussion.** The sensitivity and specificity of the new method for the detection of hernia of the esophageal aperture of the diaphragm were calculated, and the prognostic value was determined, which showed its high effectiveness as a diagnostic technique. The incidence of clinical symptoms in patients with hernia of the esophageal opening of the diaphragm is shown. **Conclusion.** The proposed physical method for diagnosing hernia of the esophageal aperture of the diaphragm is an attempt to fill the currently existing «diagnostic gap» between the subjective feelings of the patient with this disease and not always applicable instrumental methods.

Key words: hernia hiatal, physical method of diagnosis, abnormal peristalsis, esophageal-gastro-phrenic noise.

Введение

Впервые более 200 лет назад была описана [1] грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), и до сих пор, несмотря на большой интерес к данному заболеванию и достигнутые успехи в его изучении, сохраняется много спорных и нерешенных вопросов, требующих углубленного исследования. Касается это, прежде всего, ранней диагностики данного заболевания, когда еще имеется возможность для коррекции функции «гастроэзофагеального комплекса» консервативным путем.

Распространенность грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) увеличивается с каждым десятилетием жизни на 10%. У людей в возрасте старше 65 лет грыжи пищеводного отверстия диафрагмы обнаруживают у 75% целенаправленно обследованных, чаще у женщин [2]. ГПОД является частой причиной болей в левой половине груди (20–60%), не связанных с заболеваниями сердца (так называемая «noncardiac chestpain»), по поводу которых пациенты получали безрезультатную антиангинальную терапию [3]. В частности, более чем у 20% больных, которым была выполнена коронарография с целью диагностики стенокардии, не выявлено ни стеноза, ни спазма коронарных артерий [4].

В настоящее время диагностика ГПОД опирается на субъективные ощущения пациента. ГПОД может быть заподозрена при обнаружении у пациента жалоб на боль в груди (по данным ряда авторов в 45–84% случаев), изжогу (47–64%), отрыжку (30–52%), дисфагию (14–31%), тошноту и рвоту (4–18%), одышку и икоту (4%), жжение языка (3%). Непостоянным и неспецифическим признаком при данном заболевании является анемический синдром (9–66%) [5].

Косвенные признаки грыжи могут быть получены также в ходе выполнения фиброэзофагогастроскопии (ФЭГС) в виде недостаточности кардии, смещения пищеводно-желудочной линии выше диафрагмы, пролапса слизистой оболочки желудка в пищевод и т. д. [6]. Однако эти находки часто сопровождают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), которая не всегда сочетается с ГПОД. Кроме того, ФЭГС является инструментальным исследованием, которое плохо переносится пациентами психологически и является неприятным с точки зрения физических ощущений. Многие больные, которым необходимо выполнение ФЭГС, вообще отказываются от проведения данной диагностической процедуры. И наконец, выполнение ФЭГС сопряжено с риском потенциального, хотя и нечасто встречающегося, жизнеугрожающего осложнения – перфорации органа гастроскопом.

Широко используемым методом в диагностике ГПОД является рентгеноскопия желудка с контрастированием взвесью $BaSO_4$. Несмотря на то, что это исследование является золотым стандартом в диагностике ГПОД, оно сопряжено с небезопасным для врача и пациента высокодозным рентгеновским излучением и не может использоваться для рутинных скрининговых исследований [7].

Единственным физикальным симптомом для диагностики ГПОД, описанным в литературе, является определение тимпанического звука при перкуссии в околопозвоночном пространстве слева [8]. Недостатком симптома является низкая специфичность и субъективизм – он может сопровождать множество патологических процессов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости.

Таким образом, следует признать тот факт, что физикальная диагностика ГПОД в настоящее время практически отсутствует. Между субъективными ощущениями больного с грыжей и не всегда применимыми инструментальными способами расположена «диагностическая пропасть», что приводит к поздней диагностике этого заболевания, когда консервативными методами уже невозможно скорректировать качество жизни пациента, и единственным выходом для него остается хирургическое лечение – тяжелая операция, сопровождающаяся порой развитием осложнений [9, 10].

Цель исследования: предложить новый физикальный симптом для выявления грыж пищеводного отверстия диафрагмы и обосновать его диагностическую эффективность.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2007–2017 гг. среди пациентов хирургического отделения № 1 Клиники факультетской хирургии, кардиологических отделений и специализированного консультативно-диагностического центра.

Критериями включения в исследование являлись наличие у пациента ГПОД, подтвержденной рентгенологическим методом, письменное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования послужили: ИБС, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, новообразования органов и тканей грудной и брюшной полостей, короткий пищевод и синдром Барретта, погрешности в диете (употребление газообразующих продуктов, переизбыток, прием алкоголя), отсутствие согласия на проведение исследования.

В исследование включены 132 больных с ГПОД, составивших группу обследованных, из них 65 женщин и 67 мужчин. Средний возраст пациентов составил $57,66 \pm 12,11$ года. Самому младшему обследуемому на момент проведения исследования исполнилось 25 лет, самому старшему – 77 лет.

Часть больных с ГПОД (60 человек) включались в группу случайно: в случае выявления у них в процессе аускультации искомого физикального симптома проводился дальнейший диагностический поиск – выполнялась рентгеноскопия желудка со взвесью $BaSO_4$. При наличии физикального симптома и в отсутствие признаков ГПОД при рентгенологическом методе планировалось рассматривать эти случаи как ложноположительные. Однако у всех 60 пациентов с ГПОД, аускультативно определенным физикальным симптомом, впоследствии грыжа была подтверждена рентгенологически. Другая часть больных с ГПОД (72 человека) была обследована ретроспективно. Диагноз был подтвержден рентгенологическим методом. Рентгеноскопию выполняли на аппарате «Italray Clinodigit 90/18» (Италия) по традиционной методике путем контрастирования желудка взвесью $BaSO_4$ с использованием стандартной дозы рентгеновского излучения 8,8 мЗв. Для выявления частоты встречаемости ГЭРБ, состояния стенки пищевода и желудка выполняли ФЭГС по классической методике при помощи видеогастроскопа «Olympus GIFQ 150», оборудованного видеопроцессором «CV 150» (Япония).

Клиническое исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской декларации 1975 г. Протокол исследования был одобрен Этическим

комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для расчета чувствительности и специфичности симптома были обследованы 117 практически здоровых лиц – группа контроля, в которую входили 58 женщин и 59 мужчин, средний возраст составил $20,21 \pm 1,12$ года.

Следует отметить, что в исследование включены больные с ГПОД разного типа. Структура болезненности ГПОД в группе сравнения в зависимости от размера и типа грыжи представлена в таблице 1.

Обследование пациентов выполняли в помещении с постоянной температурой окружающего воздуха $22...24^{\circ}\text{C}$. Всех обследуемых после приема пищи помещали в горизонтальное положение на спине. При помощи стетоскопа проводили аускультацию в четырех точках: точке выслушивания митрального клапана (V межреберье на 1 см кнутри от срединно-ключичной линии); точке трикуспидального клапана (у основания мечевидного отростка); точке Боткина-Эрба (III–IV межреберье слева от грудины); в зоне, ограниченной областью абсолютной тупости сердца (представляет собой треугольник, сторонами которого являются: справа – левый край грудины на уровне IV межреберья, слева – на 1 см медиальнее от левой срединно-ключичной линии в V межреберье, сверху – на уровне IV ребра по левой окологрудной линии) [11]. При выслушивании перистальтических шумов хотя бы в одной из перечисленных точек аускультации диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы.

Статистический анализ выполнен при помощи параметрических методов с использованием критерия Стьюдента при помощи программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, USA).

Результаты исследования

Результатом исследования является получение звукового феномена (пищеводно-желудочно-диафрагмального тона) в виде выслушивания исследователем патологических перистальтических шумов в следующих точках: точке выслушивания митрального клапана, точке выслушивания трикуспидального клапана, точке Боткина-Эрба, зоне абсолютной тупости сердца.

Необходимо отметить, что впервые данное явление было обнаружено А.А. Гараниным в 2007 г. (заявка на изобретение № 2017116937 «Физикальный способ диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы», автор А.А. Гаранин), после чего была проведена серия наблюдений с привлечением инструментальных методов исследования.

Следует подчеркнуть, что вышеописанные звуковые явления усиливаются или появляются в горизонтальном положении (нередко отсутствуют в положении стоя) в результате проникновения грыжевого мешка через грыжевые ворота в грудную полость. Звуковой феномен возникает и усиливается после приема пищи (слабо слышен или может отсутствовать натощак) вследствие усиления перистальтики желудка. Выбор указанной выше локализации для аускультации объясняется тем, что эти точки являются общепринятыми для выслушивания звуковых феноменов сердца и используются повсеместно врачами общей практики, терапевтами, кардиологами.

Обсуждение

В области, ограниченной вышеописанными точками, топографически располагается и проецируется на переднюю

стенку грудной клетки комплекс органов, вовлекаемых в патогенез при ГПОД (часть грудного и брюшной отделы пищевода, кардиальная часть и дно желудка), патологическая перистальтика которых и вызывает появление описанного выше звукового феномена [12].

В норме у здорового человека в указанных областях грудной клетки не выслушивают никаких перистальтических шумов. При ГПОД они появляются из-за патологической перистальтики пищевода и желудка вследствие усиления их моторики, обусловленной тремя компенсаторными механизмами.

Первым фактором, формирующим звуковой феномен, является перистальтика пищевода и моторная активность желудка, препятствующие забросу содержимого желудка в пищевод (G. Wind, 1997). При ГПОД в случае рефлюкса «очистительная» перистальтика пищевода быстро возвращает содержимое в желудок, сводя к минимуму время контакта агрессивной среды со слизистой оболочкой. Этот вид перистальтики обычно начинается на уровне дуги аорты и распространяется только каудально [13].

Вторым фактором, обуславливающим появление симптома, является усиление перистальтики желудка, возникающей в результате нарушения архитектоники желудка при его деформации в случае прохождения через грыжевые ворота [5].

Третьим фактором, определяющим возникновение перистальтических шумов, является патологическая перистальтика желудка, обусловленная нарушением секреции и метаболизма оксида азота при ГПОД. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлено, что примерно 5% всех преганглионарных нейронов, иннервирующих желудочно-кишечный тракт, являются нитроэргическими. Именно уровень оксида азота определяет степень расслабления стенок пищевода и желудка и является тем нейротрансмиттером, избыток которого способствует развитию гастроэзофагеального рефлюкса при ГПОД [14, 15].

Следует отметить, что частота обнаружения симптома зависит от типа грыжи. По эпидемиологическим данным К.В. Пучкова и В.Б. Филимонова (2003), распространенность аксиального типа в популяции больных ГПОД составляет 90% [5]. В проведенном нами исследовании аксиальный тип ГПОД выявлен в 97% случаев, что обусловлено, очевидно, исключением из исследования пациентов с коротким пищеводом и синдромом Барретта.

Результаты исследования патологической перистальтики у больных с ГПОД разных типов представлены в таблице 2.

При использовании в качестве золотого стандарта рентгенологического метода были рассчитаны чувствительность (Se) и специфичность (Sp) данного симптома. В качестве истинно положительных и ложноотрицательных результатов использовались данные, полученные при исследовании пациентов с аксиальными нефиксированными ГПОД, поскольку этот тип грыжи встречается в подавляющем большинстве случаев в популяции больных данным заболеванием.

Из 88 пациентов с аксиальной нефиксированной ГПОД, включенных в исследование, у 72 она была диагностирована при помощи данного физикального признака. Следовательно, количество истинно положительных результатов составило 82% к общему количеству обследованных больных с данным заболеванием. В то же время из 117 практически здоровых волонтеров у шести человек был отмечен

искомый симптом. Однако, при дальнейшем обследовании и выполнении рентгеноскопии желудка с контрастированием, ГПОД у этих лиц не была подтверждена. Таким образом, процентное отношение ложно положительных результатов составило 5% к общему количеству обследованных здоровых лиц.

Чувствительность и специфичность были рассчитаны согласно ниже приведенным формулам:

$$Se = TP / (TP + FN) \times 100\%$$

где:

TP (TruePositives) – истинно положительные результаты;
FN (FalseNegatives) – ложно отрицательные результаты.

$$Sp = TN / (TN + FP) \times 100\%$$

где:

TN (TrueNegatives) – истинно отрицательные результаты;
FP (FalsePositives) – ложно положительные результаты.

Подставляя в формулу полученные нами данные, получаем:

$$Se = 72 / (72 + 16) \times 100\% = 82\%$$

$$и Sp = 111 / (111 + 6) \times 100\% = 95\%$$

Таким образом, чувствительность представленного симптома составила 82%, специфичность – 95%.

Для наглядности полученных данных и понимания распределения результатов определения симптома в группах отра-

зим их в четырехпольной таблице (таблица 3), что позволит рассчитать отрицательную и положительную прогностическую значимость предлагаемого физикального признака.

Таким образом, используя известные формулы, получим:

$$\text{чувствительность симптома} = a / (a + c) \times 100\% = 72 / 88 \times 100\% = 82\%;$$

$$\text{специфичность симптома} = d / (b + d) \times 100\% = 111 / 117 \times 100\% = 95\%;$$

$$\text{прогностичность положительного симптома} = a / (a + b) = 72 / 78 \times 100\% = 92\%;$$

$$\text{прогностичность отрицательного симптома} = d / (c + d) = 111 / 127 \times 100\% = 87\%.$$

В ходе проведенного нами исследования была проанализирована частота встречаемости клинических проявлений (прежде всего жалоб) у больных с ГПОД. Результаты представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в нашем исследовании изжога являлась наиболее частым симптомом у больных с ГПОД, что, вероятно, связано с развившимся у них гастроэзофагеальным рефлюксом (выявлен по данным ФГС в 80% случаев). Изжога выявлена в 77% случаев ГПОД, что несколько выше, чем в исследованиях, полученных К.В. Пучковым и В.Б. Филимоновым (2003). Боль наблюдалась в 71% случаев, что коррелирует с данными ряда авторов (45–84%) [2, 5, 16]. Это один из наиболее часто встречающихся симптомов.

ТАБЛИЦА 1.

Распределение больных группы сравнения в зависимости от типа и размера грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

№	Тип и размер грыжи	Количество больных	%
1	Аксиальная кардиальная нефиксированная	88	66,7
2	Аксиальная кардиальная фиксированная	16	12,1
3	Аксиальная субтотальная фиксированная	9	6,8
4	Аксиальная тотальная фиксированная	6	4,6
5	Аксиальная кардиофундальная фиксированная	5	3,8
6	Аксиальная гигантская фиксированная	4	3,0
7	Параэзофагеальная кардиофундальная фиксированная	4	3,0
Итого:		132	100

ТАБЛИЦА 2.

Частота встречаемости симптома в зависимости от типа грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

№	Тип и размер грыжи	Количество больных	Частота встречаемости, количество человек	Частота встречаемости, %
1	Аксиальная кардиальная нефиксированная	88	72	82
2	Аксиальная кардиальная фиксированная	16	8	50
3	Аксиальная субтотальная фиксированная	9	4	44
4	Аксиальная тотальная фиксированная	6	1	17
5	Аксиальная кардиофундальная фиксированная	5	2	40
6	Аксиальная гигантская фиксированная	4	1	25
7	Параэзофагеальная кардиофундальная фиксированная	4	1	25

ТАБЛИЦА 3.

Четырехпольная таблица для расчета чувствительности и специфичности симптома, его положительной и отрицательной прогностической значимости

Параметры		Результаты первоначального обследования		
		Больные	Здоровые	Всего
Результаты применения нового симптома	Больные	a=72 истинно положительные (по новому симптому)	b=6 ложно положительные (по новому симптому)	a+b=78
	Здоровые	c=16 ложно отрицательные (по новому симптому)	d=111 истинно отрицательные (по новому симптому)	c+d=127
Всего		a+c=88	b+d=117	a+b+c+d=205

Примечание: a – больные, выявленные с помощью симптома (истинно положительные); b – здоровые, имеющие положительный симптом (ложно положительные); c – больные, не выявленные с помощью симптома (ложно отрицательные); d – здоровые, имеющие отрицательный симптом (истинно отрицательные).

ТАБЛИЦА 4.

Частота возникновения клинических проявлений у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

Симптом	Частота возникновения, %
Изжога	77
Боль в груди и эпигастральной области	71
Отрыжка	53
Перебои в работе сердца	47
Одышка	24
Анемия	12
Дисфагия	11
Сердцебиение	6
Кашель	5
Ощущение «кома в горле»	5

Остальные жалобы (отрыжка, дисфагия, кашель), по мнению большинства ученых, связаны, прежде всего, с гастроэзофагеальным рефлюксом [17, 18]. Отрыжка отмечена в 53% случаев, что совпадает с мировым опытом наблюдения таких пациентов [2, 5]. Дисфагия отмечена в 11% случаев, ощущения «кома в горле» – в 5% случаев, что также коррелирует с данными ряда авторов [16–18]. Кашель является редким симптомом и обусловлен, очевидно, регургитацией содержимого желудка в пищевод и попаданием его в дыхательные пути. Этот симптом наблюдался в нашем исследовании всего в 5% случаев. Перебои в работе сердца, одышка, сердцебиение наблюдались в 47%, 24% и 6% случаев соответственно. Причем первые две жалобы не являлись столь уж редкими симптомами для данного заболевания. Перебои в работе сердца, одышка, сердцебиение наряду с болью в груди составляют тетраду признаков, которая характерна для так называемого эпифрениального синдрома Бергмана, описанного впервые в 1932 г. и обусловленного, по мнению автора, натяжением ветвей блуждающих нервов и химическим раздражением слизистой пищевода в момент гастроэзофагеального рефлюкса [5, 19]. В этой связи в нашем исследовании этот феномен был отмечен пациентами чаще после приема пищи и в горизонтальном положении.

Заключение

В ходе проведенного наблюдения обнаружен, описан и обоснован новый физикальный способ исследования пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, имеющий высокую чувствительность (82%) и специфичность (95%). Предложенный симптом является попыткой заполнить существующие в настоящее время пробелы в физикальной диагностике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которые существуют между субъективными ощущениями больного с данной патологией и инструментальными методами. Данный диагностический прием может использоваться в качестве способа выявления грыж пищеводного отверстия диафрагмы в повседневной деятельности врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, торакальных хирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Androusos G. Giovanni-Battista Morgagni (1682–1773): creator of pathological anatomy // Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology. 2006. № 11 (1). С. 95-101.
2. Михин И.В., Кухтенко Ю.В. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: Учеб. пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2014.
Mihin I.V., Kuhtenko Ju.V. Gryzhipishhevodnogootverstijadiafragmy: Ucheb. posobie. Volgograd: Izd-voVolgGMU, 2014.
3. Воронов А.А., Азаров П.И. Псевдокоронарный синдром при рефлюкс-эзофагите. Вестник хирургии им. Грекова. 1987. № 138 (4). С. 11-14.
Voronov A.A., Azarov P.I. Psevдокоронарный синдром при рефлюкс-эзофагите. Vestnikhirurgiiim. Grekova. 1987. № 138 (4). С. 11-14.
4. Walker S.J., Sutton R., Morris A.I. Review article: controversy in the therapy of gastroesophageal reflux disease-long-term proton pump inhibition or laparoscopic antirefluxsurgery? Aliment. Pharmacol. Ther. 1997. № 11 (2). С. 249-260.
5. Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медпрактика, 2003.
Puchkov K.V., Filimonov V.B. Gryzhipishhevodnogo otverstija diafragmy. M.: Medpraktika, 2003.
6. Мел Ч. Уилкоккс, Мигель Муньос-Навас, Джозеф Дж.И. Санг. Атлас эндоскопической гастроэнтерологии / пер. с англ. под ред. Е.Д. Федорова. М.: Практическая медицина, 2010.
Mel Ch. Uilkokks, Migel' Mun'os-Navas, Dzhozef Dzh.J. Sang. Atlas jendoskopicheskojgastrojenterologii / per. s angl. pod red. E.D. Fedorova. M.: Prakticheskajamedicina, 2010.
7. Антонович В.Б. Рентгенологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1987.
Antonovich V.B. Rentgenologicheskajadiagnostikazabolevanijpishhevoda, zheludka, kishchnika: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medicina, 1987.
8. Окорок А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2000.
Okorokov A.N. Diagnostika boleznej vnutrennih organov. T. 1. Diagnostika boleznej organov pishhevarenija. M.: Med. lit., 2000.
9. LeBlanc-Louvry I., Koning E. Тяжелая дисфагия после лапароскопической фундопликации: значение контрастной рентгенографии в идентификации причин – проспективное исследование. Surgery. 2000. № 128 (3). Эндохирургия сегодня. 2000. № 3. С. 310.
LeBlanc-Louvry I., Koning E. Tjazhelaja disfagija posle laparoskopicheskoj fundoplikaicii: znachenie kontrastnoj rentgenoskopii v identifikacii prichin – prospektivnoe issledovanie. Surgery. 2000. № 128 (3). Jendohirurgija segodnja. 2000. № 3. S. 310.
10. Вачев А.Н., Адыширин-Заде Э.Э., Габазов А.Г., Андреев И.С. Симуль-танные операции при коррекции грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Казанский медицинский журнал. 2007. № 88 (6). С. 587-589.
Vachev A.N., Adyshirin-Zade Je.Je., Gabazov A.G., Andreev I.S. Simul'tannye operacii pri korrekcii gryzhi pishhevodnogo otverstija diafragmy. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2007. № 88 (6). S. 587-589.
11. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Плетнева Н.Г., Шептулин А.А. Пропедевтика внутренних болезней: учебник / 5-е изд., перераб. и дополн. М.: Медицина, 2001.
Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Golochevskaja V.S., Pletneva N.G., Sheptulin A.A. Propedevtikavnutrennihboleznej: uchebnik / 5-e izd., pererab. i dopoln. M.: Medicina, 2001.
12. Шептулин А.А., Хромов В.Л., Санкина Е.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении рефлюкс-эзофагита. Клиническая медицина. 1995. № 73 (6). С. 11-14.
Sheptulin A.A., Hromov V.L., Sankina E.A. Sovremennye predstavlenija o patogeneze, diagnostike i lechenii reflyuks-jezofagita. Klinicheskaja medicina. 1995. № 73 (6). S. 11-14.
13. Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (по материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. № 27(2). С. 13-18.
Sheptulin A.A., Kajbysheva V.O. Funkcional'naja izzhoga i giperchuvstvitel'nost' pishhevoda k reflyuksu (po materialam Rimskih kriteriev funkcional'nyh zabolevanij pishhevoda IV peresmotra). Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017. № 27 (2). S. 13-18.
14. Лычкова А.Э. Оксид азота и вегетативная нервная система. Успехи физиологических наук. 2013. № 44 (1). С. 72.
Lychkova A.Je. Oksid azota i vegetativnaja nervnaja sistema. Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2013. № 44 (1). S. 72.
15. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.
Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Prakticheskaja gastrojenterologija. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2010.
16. Тимербулатов М.В., Сендерович Е.И., Гришина Е.Е., Санников Е.Н. Опы лапароскопического хирургического лечения паразофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Пермский медицинский журнал. 2014. № XXXIII (5). С. 22-29.

Timberbulatov M.V., Senderovich E.I., Grishina E.E., Sannikov E.N. Opyt laparoskopicheskogo hirurgicheskogo lechenija parajezofageal'nyh gryzh pishhevodno-go otverstija diafragmy. Permskij medicinskij zhurnal. 2014. № XXXIII (5). S. 22-29.

17. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Тактика ведения пациентов с резистентной ГЭРБ. Фарматека. 2017. № 2. С. 35-38.

Cukanov V.V., Kasparov Je.V., Vasjutin A.V., Tonkih Ju.L. Taktika vedenija pacientov s rezistentnoj GJeRB. Farmateka. 2017. № 2. S. 35-38.

18. Шабанова Н.Е., Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Сиюхов Р.Ш., Тлеухай Р.М., Свечкар И.Ю. Результаты динамического наблюдения за пациентами с ГЭРБ после лапароскопического хирургического лечения. Вестник хирургии Казахстана. 2013. № 1. С. 82.

Shabanova N.E., Durlsheter V.M., Korochanskaja N.V., SijuhovR.Sh., Tleuhaj R.M., Svechkar' I.Ju. Rezul'taty dinamicheskogo nabljudenija za pacientami s GJeRB posle laparoskopicheskogo hirurgicheskogo lechenija. Vestnik hirurgii Kazahstana. 2013. № 1. S. 82.

19. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулёв Д.В. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с ГЭРБ. Казанский медицинский журнал. 2009. № 90 (5). С. 679-684.

Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikul'ov D.V. Osobennosti klinicheskikh pojavlenij ishemicheskoy bolezni serdca v sochetanii s GJeRB. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009. № 90 (5). S. 679-684.



УДК: 616.33/342-002.44-089-06

Код специальности ВАК: 14.01.17

РАБОЧИЕ ГИПОТЕЗЫ УЛУЧШЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В.Л. Мартынов, В.Н. Рулев, А.Г. Семенов, Д.Г. Колчин, В.А. Курилов, А.А. Бодров, М.К. Харламов,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12», г. Нижний Новгород

Мартынов Владимир Леонидович – e-mail: hirurgia12@mail.ru

Дата поступления
29.12.2017

Цель работы: оценить наличие хронического нарушения дуоденальной проходимости (ХНДП) у пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и выявить перспективы лечения прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. **Материал и методы.** Для выявления ХНДП, дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) обследованы 362 пациента с ЯБЖ и ДПК: 106 – без осложнений ЯБ, с прободением – 114, с кровотечением – 114, со стенозом – 28. Оценивались данные клинических проявлений, ФГДС, рентгеноскопия ДПК с зондом без гипотонии, поэтажная манометрия методом открытого катетера, КТ, УЗИ. 49 пациентов оперированы в плановом порядке с выполнением дуоденоюностомии и оценкой результатов в сроки от 1 года до 4 лет. На экспериментальной модели оценена степень внешней компрессии на пассивный дебит по кишке. **Результаты.** У 98% пациентов выявлена артериомезентериальная компрессия (АМК) ДПК с развитием ХНДП, ДГР, хирургическая коррекция которых в виде дуоденоюностомии у 39 больных привела к стойкой ремиссии течения ЯБ. **Заключение.** При расстоянии между верхней брыжеечной артерией и аортой на уровне нижнегоризонтальной части ДПК менее 20 мм нарушается проходимость по двенадцатиперстной кишке. У пациентов с ЯБЖ и ДПК дуоденоюностомия, выполненная в плановом порядке, ведет к стойкой ремиссии течения ЯБ. Для улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с ЯБ, осложненной перфорацией, авторы выдвигают рабочую гипотезу о необходимости диагностики и хирургической коррекции ХНДП в виде аппаратного отсроченного компрессионного дуоденоюноанастомоза.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хроническое нарушение дуоденальной проходимости, дуоденогастральный рефлюкс, операция.

The work purpose – to evaluate the presence of chronic disorders of duodenal patency (HDDP) in patients with stomach ulcers (SU) and duodenal ulcer (DU) and to identify perspectives of treatment of perforated ulcers of stomach and duodenum. **Materials and methods.** To identify HDDP, duodenogastric reflux (DGR) was examined 362 patients with SU and DU: 106 – without ulcer complications, with perforation – 114, with bleeding – 114, with stenosis – 28. Evaluated the data of clinical manifestations, gastroscopia, x-ray duodenum probe without hypotension, floor manometry by open catheter, CT scan, ultrasound. 49 patients were operated in a planned manner with the implementation of duodenojejunostomy and evaluation of the results in terms from 1 year to 4 years. In an experimental model evaluated the degree of external compression on the passive flow rate of the bowel. **Results.** 98% of patients identified arteriomesenteric compression (AMC) duodenum with the development HDDP, DGR, surgical correction in the form of duodenojejunostomy in 39 patients resulted in remission of the flow of ulcer. **Conclusion.** When the distance between the superior mesenteric artery and aorta at the level of lower horizontal part of duodenum less than 20 mm is disturbed patency of the duodenum. Patients with SU and DU duodenojejunostomy executed in a planned manner, leading to sustained remission of the flow of ulcer. For improvement of remote results of treatment of patients with ulcerative disease complicated by perforation, the authors put forward a working hypothesis about necessity of diagnostics and surgical correction HDDP in the form of a deferred hardware compression duodenojejunostomy.

Key words: peptic ulcer, chronic disturbance of duodenal obstruction, duodenogastric reflux, surgery.

Более века прошло со дня проведения первой в мировой практике операции ушивания перфоративной язвы. Этим заболеванием часто страдают люди наиболее активного, работоспособного возраста (20–48 лет), что обуславливает социальную значимость данной проблемы. Перфорация язвы составляет 4–30% от всех осложнений язвенной болезни (ЯБ) [1].

Ушивание перфоративной язвы привлекает хирургов малой травматичностью, простотой и доступностью ее выполнения хирургами дежурных бригад, непродолжительностью оперативного вмешательства и невысокой частотой ранних послеоперационных осложнений. Но после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки (12ПК) в сроки до 3 лет у 83,3% больных возникает рецидив язвы, который протекает клинически более тяжело, с большим числом осложнений в виде перфорации, кровотечения и язвенно-рубцового стеноза, требующего экстренного оперативного вмешательства [2–6], повторные перфорации – в 14–69% наблюдений [7], причем рецидив наиболее вероятен через год с момента операции [8]. Обращает на себя внимание факт, что в повторном хирургическом вмешательстве нуждаются до 26,9% пациентов, в основном по поводу декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза пилородуоденальной зоны – 16,7% [9]. Ушивание перфорационного отверстия никоим образом не влияет на этиологические и патологические механизмы развития болезни [18]. А вопросы ваготомии, резекции желудка, их недостатки в плановой, а тем более в ургентной хирургии определяют актуальность дальнейших исследований в этом направлении [10, 12].

Язвенная болезнь, согласно рефлюксной теории, возникает на фоне нарушения нервнотуморальной регуляции. Дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) в начальных стадиях ЯБ перераздражает G-клетки антрального отдела желудка, что сопровождается гиперпродукцией гастрина и последующей продукцией соляной кислоты, пепсина, это характерно для ЯБ 12ПК [13]. По мере хронизации процесса и ДГР наступает атрофия слизистой оболочки желудка, ее энтеролизация, обуславливающие понижение секреции, характерное для язвенной болезни желудка (ЯБЖ) [14].

Lawson (1964) [15] на собаках воспроизвел рефлюкс желчи, чистого панкреатического сока и дуоденального содержимого в желудок. Во всех случаях через шесть месяцев выявлена несомненная макро-, а затем и микроскопическая картина поражения в антральном отделе. После снятия рефлюкса вызванный гастрит ликвидировался. В.Д. Чернов и соавт. (1992) [16] на кроликах выполнили модель хронического нарушения дуоденальной проходимости (ХНДП) с развитием ДГР. Гистологическая картина после этого характеризовалась дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, приближающаяся к её атрофии в пилорической зоне, разрастанием соединительной ткани в более глубоких слоях и полиморфно-клеточной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, фибробластами, единичными эозинофилами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Эти изменения значительно регрессировали после устранения ХНДП.

Именно поэтому в свое время пришлось отказаться от операции Н.А. Богораза – холецистогастротомии. Также и гастроэнтеростомия не оправдала надежд хирургов добиться заживления язв, т. к. в половине случаев развилась еще более тяжелая патология – пептические язвы.

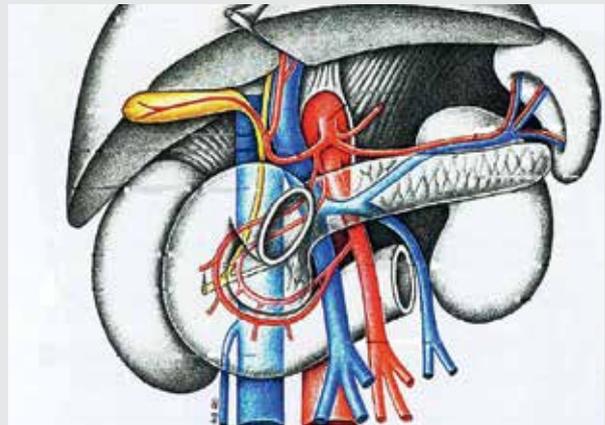


РИС. 1.
Анатомическое взаимоотношение нижней горизонтальной части 12ПК, аорты и ВБА.

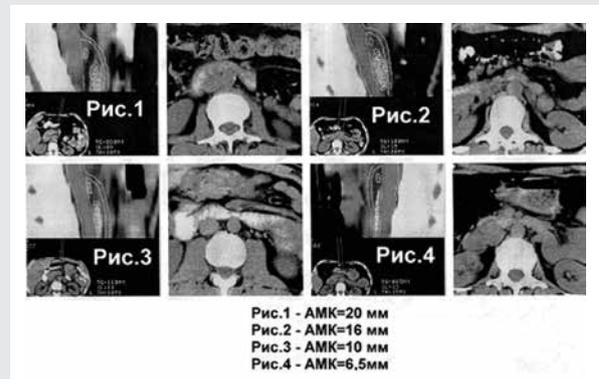


РИС. 2.
На КТ-грамме показана степень компрессии нижней горизонтальной части 12ПК в зависимости от расстояния между аортой и ВБА. Напомним, что диаметр 12ПК в норме равен 25–35–40 мм.



РИС. 3.
На фотограмме, выполненной через эндоскоп, у больного В., 27 лет, определяется язва луковицы 12ПК.



РИС. 4.
На рентгенограмме 12ПК с зондом без гипотонии выявлены признаки ХНДП: АМК нижнегоризонтальной части 12ПК.



РИС. 5.
На рентгенограмме 12ПК с зондом без гипотонии определяются высокий дуоденоюнальный переход, ДГР.



РИС. 6.
Расстояние между ВМА и аортой на уровне нижней горизонтальной части 12ПК – 5 мм.

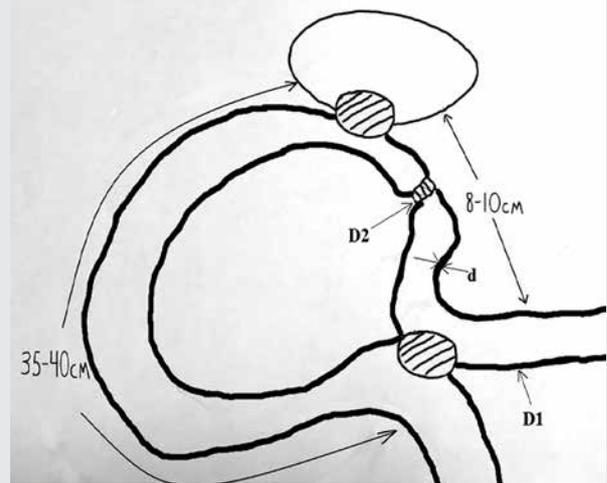


РИС. 7.
Схема дренирования 12ПК с использованием «заглушки».



РИС. 8.
Сформированная «заглушка», через которую химус проходит не должен, и межкишечный анастомоз по Брауну.



РИС. 9.
Через выполненный дуоденоюноанастомоз контраст свободно поступает в тощую кишку. Коррекция ХНДП выполнена адекватно.

Очень интересны данные профессора Я.Д. Витебского (1991) о том, что ушивание перфоративной язвы с выполнением рассечения связки Трейтца «позволяет улучшить в пять раз результаты простого ушивания гастродуоденальных перфораций. В пять раз чаще заживают язвы, нормализуются кислотность, внутриполостное давление. Во столько же раз реже требуется оперативное лечение по поводу незажившей и рецидивной язвы после ушивания» [17].

Понимание патогенеза ЯБЖ и 12ПК с позиции рефлюксов не противоречит существующим теориям язвообразования, а лишь отводит им определенное место [18, 19].

Нижнегоризонтальная часть двенадцатиперстной кишки, расположенная в своеобразной сосудистой вилке, образованной верхней брыжеечной артерией (ВБА) и аортой (рис. 1), в определенных условиях может подвергаться сдавлению ВБА или одной из ее ветвей, что приводит к ХНДП. Но на данные анатомические взаимоотношения практическая медицина внимания, к сожалению, не обращает.

Цель работы: оценить наличие хронического нарушения дуоденальной проходимости у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и выявить перспективы лечения прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы

1. У 106 плановых неоперированных и у 49 (из них 22 ранее перенесли ушивание перфоративной язвы) оперированных

ТАБЛИЦА 1.

Клинические проявления ХНДП у пациентов с ЯБ

Симптомы	Оперированные пациенты (n=49)			Пациенты без операции (n=106) %	
	до операции (%)	после операции (%)			
		да	меньше, реже	нет	
Тяжесть в животе после еды	88	4	13	83	69
Отрыжка воздухом	87	8	22	70	73
Срыгивание пищей	62	2	4	94	32
Изжога в эпигастрии	59	8	0	94	80
Изжога за грудиной	58	4	2	94	10
Горечь во рту	95	4	2	95	18

ТАБЛИЦА 2.

Значения АМК у пациентов с ЯБ

ЯБЖ и 12ПК	АМК			
	5–10 мм	11–15 мм	16–20 мм	21 мм и более
ЯБЖ и 12ПК неосложненная (n=106)	65 (61%)	27 (25%)	14 (14%)	
ЯБЖ и 12ПК с прободением (n=114)	90 (79%)	24 (21%) – только с прободной язвой 12ПК	не выявлено	не выявлено
ЯБЖ и 12ПК с кровотечением (n=114)	54 (47%)	24 (21%)	36 (32%)	не выявлено
ЯБЖ и 12ПК со стенозом (n=28)	16 (57%) (у всех = 5 мм)	12 (43%) (у всех = 11 мм)	не выявлено	не выявлено

Примечание: диаметр 12ПК в норме 25–35–40 мм [3, 5].

ТАБЛИЦА 3.

Эндоскопические признаки ХНДП у пациентов с ЯБ до (n=155) и после (n=49) операции

Установка для эндоскописта на выявление признаков ХНДП	Признаки ХНДП			
	зияние кардии	РЭ	зияние привратника	ДГР
До операции – установка не дана (n=77)	46%	48%	63%	34%
До операции – установка дана (n=78)	90 (79%)	61%	72%	61%
После рассечения связки Трейтца и баугинопластики (n=10)	6 пациентов	5 пациентов	6 пациентов	7 пациентов
После дуоденоюностомии и баугинопластики (n=39)	37%	26%	47%	42%

пациентов в возрасте от 29 лет до 61 года, страдающих ЯБЖ и 12ПК, выявлены клинические проявления ХНДП: изжога, горечь во рту, отрыжка, срыгивание пищей, периодическая рвота.

2. ФГДС выполняли всем 155 пациентам. Из них 49, которые были оперированы, ФГДС проведена до операции, перед выпиской и в сроки от 1 года до 4 лет после операции.

3. Рентгеноскопия 12ПК с зондом без гипотонии. Убедившись в том, что олива зонда находится в вертикальной части 12ПК, через зонд в кишку дробно вводили по 10–20 мл жидкого раствора сульфата бария и регистрировали остановку контраста в средней трети нижнегоризонтальной части 12ПК; высокий дуоденоюнальный переход с возможной задержкой контраста в указанном участке; опорожнение 12ПК от контраста позже нормы (30–40 сек); ДГР; антиперистальтику в подкове 12ПК; антиперистальтику в начальном отделе тощей кишки с юнудуоденальным рефлюксом или задержкой контраста в области дуоденоюнального перехода.

4. Позтажная манометрия методом открытого катетера выполнена у 129 пациентов с ЯБ, из них у 22, которым ранее проведено ушивание перфоративной язвы, а в дальнейшем выполнена дуоденоюностомия. манометрия проведена до и после операции. Показатели внутриполостного давления у здоровых людей: в тощей кишке – 40–60 мм вод. ст.; в 12-перстной кишке – 80–130 мм вод. ст.; в желудке – 60–80 мм вод. ст.; в пищеводе – 0–40 мм вод. ст.

6. Определение АМК. Определение расстояния между аортой и ВБА проводится на уровне нижнегоризонтальной части 12ПК. Для определения АМК использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ). УЗИ проводилось на аппарате Sim 7000. КТ проводилась на компьютерном томографе фирмы GENERAL ELECTRIC серии СТ 9000 методом сканирования 10–5 мм и толщиной скана 10–5 мм (рис. 2). Непосредственно перед КТ-исследованием пациенту давали выпить 250 мл 1%-го раствора йодсодержащего водорастворимого контраста, чем добились контрастирования 12ПК.

7. У 49 пациентов с ЯБЖ и 12ПК с выявленной артериомезентериальной компрессией (АМК) нижнегоризонтальной части 12ПК выполнено оперативное вмешательство по устранению

ХНДП: у 10 произведено рассечение связки Трейтца (РСТ), у 39 – дуоденоюностомия с межкишечным анастомозом и формированием «заглушки» по авторской методике на приводящую петлю. Одновременно произведена коррекция сопутствующей несостоятельности илеоцекального клапана (баугинопластика). Из них у 22 пациентов с ЯБЖ и 12ПК, ранее перенесших ушивание перфоративной язвы, с выявленной АМК нижнегоризонтальной части 12ПК выполнено оперативное вмешательство по устранению ХНДП – дуоденоюностомия с межкишечным анастомозом и формированием «заглушки» по авторской методике на приводящую петлю. Одновременно произведена коррекция сопутствующей несостоятельности илеоцекального клапана (баугинопластика).

8. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Statistica 6,0. Все данные регистрировались как непараметрические. При сравнении качественных эффектов в парах распределений нами применялся точный метод Фишера. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

У пациентов с ЯБ в 10–80% выявлены различные клинические проявления, характерные по нашему опыту для ХНДП (таблица 1), которые в разы нивелируются оперативным лечением.

При определении степени АМК по КТ и УЗИ получены результаты, показывающие выраженную степень сдавления нижнегоризонтальной части 12ПК верхней мезентериальной артерией (таблица 2). Выявлено, что при осложненном и неосложненном течении ЯБ АМК выявлена у всех больных. У пациентов с прободной язвой АМК (менее 20 мм) определена у всех 114 пациентов (100%): у 90 из 114 (79%) она крайне выражена – 5–10 мм, АМК в 11–15 мм определена у 24 (21%) пациентов, более 15 мм АМК не выявлена (диаметр 12ПК не менее 30 мм).

ТАБЛИЦА 4.
Признаки ХНДП, выявленные при выполнении рентгеноскопии 12ПК с зондом, без гипотонии

Установка для эндоскописта на выявление признаков ХНДП	Признаки ХНДП (n=129)					
	ДГР	Антиперистальтика в подкове 12ПК	Задержка контраста в с/з нижнегоризонтальной части 12ПК	Позднее опорожнение 12ПК (позднее 40 сек)	Высокий дуоденоюноальный переход	Юнодуоденальный рефлюкс или антиперистальтика в тощей кишке с задержкой у связки Трейтца
Неоперированные (n=106)	63%	76%	67%	54%	90%	42%
После операции (n=49)	12,5%	25%	25%	2%	53%	3%
После рассечения связки Трейтца и баугинопластики (n=10)	47%	72%	63%	50%	46%	1%
После дуоденоюностомии и баугинопластики (n=39)	10%	3%	5%	6%	45%	2%

При рутинной ФГДС признаки ХНДП отмечаются в 26–49% исследований. Но если врач-эндоскопист нацелен на выявление эндоскопических признаков ХНДП, то он их определяет в 48–56% (таблица 3), что влияет на дальнейшую тактику и подходы лечения в виде отказа от операции. После дуоденоюностомии отмечен выраженный регресс признаков ХНДП, который менее оптимистичен после рассечения связки Трейтца (таблица 3).

При выполнении рентгеноскопии 12ПК с зондом без гипотонии признаки ХНДП отмечены в 42–90% исследований у неоперированных пациентов с ЯБ (таблица 4). После операции данные признаки регрессируют в пределах 2–53%, причем наиболее убедительны данные после дуоденоюностомии.

При выполнении поэтажной манометрии методом открытого катетера выявлено повышение внутриполостного давления у подавляющего большинства пациентов с ЯБ: у 94 (92,2%) – в 12ПК, у 73 (71,6%) – в желудке (таблицы 5, 6). Выявлены: изолированная гипертензия в 12ПК (7%), гипертензия в 12ПК со сбросом в желудок (93% клинических наблюдений).

Пациентам с ЯБ, которым выполнена коррекция ХНДП, перед выпиской выполнена контрольная ФГДС. Из 39 больных, которым произведена дуоденоюностомия, у 30 определены рубцевание и эпителизация области язвенного дефекта, у 9 – значительное уменьшение размеров язвы. Из 10 пациентов, которым произведено РСТ, эпителизация язвы выявлена у 4, у 4 – уменьшение размеров язвы, у 2 – слабая динамика заживления язвы. При первичном анализе результатов хирургического лечения в сроки от 1 года до 4 лет выявлено, что у всех пациентов, которым выполнена дуоденоюностомия, после операции наступила стойкая ремиссия в течении язвенной болезни. У 10 пациентов, которым выполнено РСТ, после операции в те же сроки наблюдения стойкая ремиссия достигнута у 3 пациентов, у 7 пациентов наступил рецидив ЯБ.

ТАБЛИЦА 5.
Показатели внутриполостного давления в 12ПК у пациентов с ЯБ (n=129)

Давление в мм вод. ст.	Число больных (%)
80-130 (норма)	11 (8,6 %)
130-200	52 (40,2 %)
200-250	39 (30,4 %)
250-300	14 (10,8 %)
300-350	3 (2 %)
больше 350	10 (8 %)
Всего	129 (100 %)

ТАБЛИЦА 6.
Показатели внутриполостного давления в желудке у пациентов с ЯБ (n=129)

Давление в мм вод. ст.	Число больных (%)
50-80 (норма)	37 (28,4%)
80-100	21 (15,7%)
100-150	53 (41,1%)
больше 150	18 (14%)
Всего	129 (100%)

Интересны исследования 22 пациентов, которые ранее (первая операция) перенесли ушивание прободной язвы, а спустя несколько лет дуоденоэюностомию (вторая операция) для коррекции ХНДП. Все они прошли контрольное обследование в сроки от 1 года до 4 лет после дуоденоэюностомии. Рецидива ЯБ не отмечено ни у одного пациента. Эндоскопические (таблица 7), рентгенологические признаки (таблица 8) ХНДП регрессировали. Отмечено статистически значимое снижение внутриполостного давления (таблицы 9, 10) как в 12ПК, так и в желудке. В среднем внутриполостное давление в 12ПК снизилось на 73 мм вод. ст., в желудке – на 43 мм вод. ст.

Приводим пример клинического наблюдения. Пациент В., 30 лет, ист. бол. № 3020, поступил в хирургическое отделение МЛПУ больницы № 12 г. Нижнего Новгорода 15.10.2002 с диагнозом: Язвенная болезнь 12ПК в стадии обострения. Состояние после ушивания перфоративных язв 12ПК в 1996, 2001, 2002 гг. Синдром раздраженной кишки.

При поступлении жаловался на периодические боли по всему животу, ноющие боли в эпигастрии «на голодный желудок», отрыжку воздухом, изжогу, горечь во рту, понос и послабление стула, утомляемость, снижение массы тела, неприятный запах изо рта, урчание и вздутие живота. Указанные жалобы отмечает в течение 15 лет.

Перенес три операции по поводу перфоративной язвы 12ПК (1996, 2001, 2002 гг.). Во всех трех случаях производилось ушивание перфоративного отверстия. Выздоровление не наступало, несмотря на проводимое консервативное противоязвенное лечение. Последняя операция выполнена 1,5 месяца назад до госпитализации в стационар.

15.10.2002 г. выполнена ФГДС (рис. 3), при которой выявлено, что пищевод свободно проходит, слизистая гиперемирована, отечна, кардия смыкается не полностью, свободно проходима. Желудок воздухом расправляется, перистальтика его живая во всех отделах, содержит умеренное количество мутной жидкости с примесью желчи. Слизистая оболочка желудка гиперемирована, отечна, складки утолщены. Привратник смыкается не полностью, свободно проходима. 12-перстная кишка: слизистая гиперемирована, отечна, в луковице – рубцовая деформация и язва задней стенки до 1 см в диаметре. Заключение: гастродуоденит. Рефлюкс-эзофагит I ст. ДГР I ст. Язва задней стенки и рубцовая деформация луковицы 12ПК.

При анализе желудочного сока установлена выраженная гиперацидность в обе фазы желудочной секреции.

По данным зондовой R-скопии 12ПК без гипотонии выявлено, что остатки контраста покидают подкову 12ПК позднее 30 секунд с задержкой в средней трети нижнегоризонтальной

ТАБЛИЦА 7.

Данные ФГДС пациентов, ранее перенесших прободение, до и после коррекции АМК в виде дуоденоэюностомии

Характер операции	Признаки ХНДП															
	наличие язвы		зияние кардии		РЭ		атрофия СОЖ		зияние привратника		ДГР		гастрит		дуоденит	
Дуоденоэюностомия (n=22)	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
	15	0	17	7	16	5	6	2	15	9	18	8	19	17	15	13
	p = 0,001		p = 0,001		p = 0,001		p = 0,116		p = 0,046		p = 0,001		p = 0,243		p = 0,387	

ТАБЛИЦА 8.

Результаты рентгеноскопии 12ПК с зондом без гипотонии после хирургической коррекции ХНДП у пациентов, ранее оперированных по поводу прободения язвы

Характер операции	Признаки ХНДП											
	ДГР		антиперистальтика в подкове 12ПК		задержка контраста в с/3 нижнегоризонтальной части 12ПК		позднее опорожнение 12ПК (позднее 40 сек)		высокий дуоденоэюнальный переход		эюнодуоденальный рефлюкс или антиперистальтика в тощей кишке с задержкой у связки Трейтца	
дуоденоэюностомия, баугинопластика (n=22)	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
	22	4	22	3	22	4	20	1	19	4	12	2
	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

ТАБЛИЦА 9.

Показатели внутриполостного давления в 12ПК у пациентов с ЯБ, ранее оперированных по поводу прободения

Давление в мм вод. ст.	Число больных	
	до операции	после операции
80-130 (норма)	0	15
p = 0,02478		
130-200	15	7
p = 0,01983		
200-250	7	
p = 0,0020		

ТАБЛИЦА 10.

Показатели внутриполостного давления в желудке у пациентов с ЯБ, ранее оперированных по поводу прободения

Давление в мм вод. ст.	Число больных	
	до операции	после операции
50-80 (норма)	1	7
p = 0,02125		
80-100	14	13
p = 0,76825		
100-150	5	2
p = 1,0		
>150	2	
p = 1,0		

части. Выраженный ДГР. Высокий дуоденоюнальный переход (рис. 4, 5). Тощая кишка расширена до 7 см.

По результатам поэтажной манометрии методом открытого катетера внутриполостное давление составило исходно в 12ПК – 160 мм вод. ст., в желудке – 100 мм вод. ст., в пищеводе – 0. Заключение: гипертензия в 12ПК со сбросом в желудок.

По данным УЗИ выявлено, что желудок и 12ПК резко расширены. Расстояние между ВМА и аортой на уровне нижней горизонтальной части 12ПК – 5 мм (рис. 6). Нижняя горизонтальная часть 12ПК сужена по типу песочных часов. Заключение: выраженные УЗИ-признаки артериомезентериальной компрессии нижней горизонтальной части 12ПК (ХНДП).

При ирригоскопии выявлен заброс контраста в подвздошную кишку. Заключительный диагноз: Хроническое нарушение дуоденальной проходимости (АМК нижнегоризонтальной части 12ПК). Язвенная болезнь 12ПК в стадии обострения. Состояние после ушивания перфоративных язв 12ПК в 1996, 2001, 2002 гг. Синдром раздраженной кишки. Несостоятельность баугиниевой заслонки.

Учитывая неэффективность противоязвенного консервативного лечения пациенту 23.10.2002 г. выполнена операция – дуоденоюностомия, рассечение связки Трейтца, баугинопластика (Патент РФ № 2261052). Дуоденоюностомия дополнена межкишечным анастомозом по Брауну и формированием «заглушки» на приводящую петлю (Патент РФ № 2253379) по разработке авторов (рис. 7, 8).

Послеоперационный период гладкий. В удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное наблюдение. В течение трех лет обострения ЯБ 12ПК не отмечено. Контрольное обследование спустя три года после дуоденоюностомии: сформированный дуоденоюноанастомоз, межкишечный анастомоз, «заглушка» адекватно разгружают 12ПК (рис. 9); ФГДС – язвы не выявлено (рис. 10).

Обсуждение

Диаметр 12ПК в норме равен не менее 30 мм. Расстояние между ВБА и аортой на уровне нижнегоризонтальной части 12ПК менее 20 мм приводит к развитию ХНДП. Известно, что ХНДП играет важную роль в этиопатогенезе язвенной болезни. Авторами клиническими, различными диагностическими методами доказано, что у пациентов с ЯБ в подавляющем большинстве, а по некоторым показателям до 100%, имеется органическая форма ХНДП. Выбран наиболее адекватный объем оперативного пособия для ликвидации ХНДП – дуоденоюностомия, РСТ, баугинопластика. Анализ отдаленных результатов выявил отсутствие рецидивов ЯБ у пациентов, перенесших данный объем операции.

Отдельный интерес представляют 22 пациента, оперированных с данным подходом, перенесших ранее ушивание прободной язвы. Данный объем операции спасает жизнь человеку, но не влияет на этиопатогенез ЯБ, что у 45–90% больных приводит к рецидиву ЯБ со всеми негативными последствиями. У всех пациентов данной группы выявлено ХНДП, в основе которого лежит ранее не диагностируемая АМК. Исследование больных с ЯБ после дуоденоюностомии, РСТ, баугинопластики не выявило рецидива ЯБ.

Таким образом, мы выдвигаем рабочую гипотезу, что для улучшения отдаленных результатов хирургического лечения ЯБЖ и 12ПК, осложненной перфорацией, необходимо:

- до операции в экстренном порядке измерить расстояние между аортой и нижней горизонтальной частью 12ПК (УЗИ, КТ);



РИС. 10.

Тот же больной В., после операции произошла эпителизация области язвы.

- ушить оптимальным методом перфорационное отверстие;
- по показаниям (АМК менее 20 мм) и наличию условий (отсутствие перитонита, но присутствие подготовленных хирургов) выполнить дуоденоюностомию, РСТ для ликвидации ХНДП;
- для формирования дуоденоюностомии в условиях перитонита возможно применение методики отсроченного межкишечного компрессионного анастомоза;
- при рецидивировании ЯБ у пациентов после ушивания перфорационного отверстия в плановом порядке необходима диагностика АМК и ее адекватная коррекция в виде дуоденоюностомии, РСТ, баугинопластики как обязательного элемента хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Утешев Н.С., Гуляев А.А., Ярцев П.А. Лечение больных с перфоративными пилородуоденальными язвами. Хирургия. 2003. № 12. С. 48-51.
Uteshev N.S., Guljaev A.A., Jarcev P.A. Lechenie bol'nyh s perforativnymi piloroduodenal'nymi jazvami. Hirurgija. 2003. № 12. S. 48-51.
2. Кульчиев А.А., Морозов С.В., Тигиев А.М. и соавт. Результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв в отдаленном периоде. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2015. № 2. С. 56-59.
Kul'chiev A.A. Rezul'taty ushivaniya perforativnyh piloroduodenal'nyh jazv v otdaljonnom periode. Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2015. № 2. S. 56-59.
3. Плешков В.Г. Исходы и показания к хирургическому лечению у больных с ушитыми прободными гастроудуоденальными язвами. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2015. № 2. С. 375-376.
Pleshkov V.G. Ishody i pokazaniya k hirurgicheskomu lecheniju u bol'nyh s ushitymi probodnymi gastroduodenal'nymi jazvami. Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2015. № 2. S. 375-376.
4. Долгушкин А.Н. Особенности течения и оперативного лечения больных после зашивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. Клиническая хирургия. 1993. №9, 10. С. 20-21.
Dolgushkin A.N. Osobennosti techeniya i operativnogo lecheniya bol'nyh posle zashivaniya perforativnoj jazvy dvenadcatiperstnoj kishki. Klinicheskaja hirurgija. 1993. №9, 10. S. 20-21.
5. Бабкин Д.О., Крылов Н.Н., Бабкин О.В. Результаты операции ушивания перфоративной язвы. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2015. № 2. С. 56-59.

Babkin D.O. Rezul'taty operacii ushivaniya perforativnoj jazvy. Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2015. № 2. S. 56-59.

6. Курбонов К.М., Назров Б.О. Хирургическая тактика при перфоративных гастродуоденальных язвах, сочетающихся с пенетрацией и стенозом. Хирургия. 2005. № 12. С. 33-35.

Kurbonov K.M., Nazarov B.O. Hirurgicheskaja taktika pri perforativnyh gastroduodenal'nyh jazvah, sochetajushhihsja s penetraciej i stenozom. Hirurgija. 2005. № 12. S. 33-35.

7. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сим М.И., Шичкин Н.А., Аленкин А.Г. Прободные гастродуоденальные язвы. Хирургия. 2012. № 12. С. 19-22.

Rybachkov V.V., Drjazhenkov I.G., Sim M.I., Shichkin N.A., Alenkin A.G. Probodnye gastroduodenal'nye jazvy. Hirurgija. 2012. № 12. S. 19-22.

8. Никитин Н.А., Онучин Е.С., Прокопьев М.М. и др. Резекция желудка при перфоративной язве. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2015. № 2. С. 76-77.

Nikitin N.A. Rezekcija zheludka pri perforativnoj jazve. Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2015. № 2. S. 76-77.

9. Курыгин А.А., Перегудов С.И. Спорные вопросы хирургического лечения перфоративных гастродуоденальных язв. Хирургия. 1999. № 6. С. 15-19.

Kurygin A.A., Peregudov S.I. Spornye voprosy hirurgicheskogo lechenija perforativnyh gastroduodenal'nyh jazv. Hirurgija. 1999. № 6. S. 15-19.

10. Антонов О.Н., Рыбальченко А.В. Эволюция хирургического лечения перфоративных пилородуоденальных язв. Анналы хирургии. 2013. № 2. С. 22-28.

Antonov O.N., Rybal'chenko A.V. Jevoľucija hirurgicheskogo lechenija perforativnyh piloroduodenal'nyh jazv. Annaly hirurgii. 2013. № 2. S. 22-28.

11. Юдин С.С. Этюды желудочной хирургии. М.: Медгиз, 1955. 264 с.

Judin S.S. Jetjudy zheludochnoj hirurgii. M.: Medgiz, 1955. 264 s.

12. Ольшанецкий А.А., Кириченко Б.Б., Капустин А.Г. и др. Радикальная операция – метод выбора при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиническая хирургия. 1991. № 4. С. 12-15.

Olshanetsky A.A., Kirichenko, B.B., Kapustin A.G. i dr. Radikal'naja operacija – metod vybora pri perforativnoj jazve zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Klinicheskaja hirurgija. 1991. № 4. S. 12-15.

13. Мартынов В.Л. Рабочие гипотезы о возможностях клапанной гастроэнтерологии. Нижегородский мед. журн. 2002. № 1. С. 114-128.

Martynov V.L. Rabochie gipotezy o vozmozhnostjah klapannojo gastrojenterologii. Nizhegorodskij med. zhurn. 2002. № 1. S. 114-128.

14. Чернооков А.И., Наумов Б.А., Котаев А.Ю. и др. Хирургическое лечение больных с перфоративными пептическими язвами. Хирургия. 2005. № 6. С. 34-39.

Chernookov A.I., Naumov B.A., Kitaev A.Yu. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s perforativnymi pepticheskimi jazvami. Hirurgija. 2005. № 6. S. 34-39.

15. Lawson H.H. Lancet. 1964. № 1. P. 469-472.

16. Чернов В.Ф., Веселов А.Я., Лигман Д.Н. Материалы XXIV научно-практической конференции врачей Курганской области. Курган. 1992. С. 38-39.

Chernov V.F., Veselov A.Ja., Ligman D.N. Materialy XXIV nauchno-prakticheskoj konferencii vrachej Kurganskoj oblasti. Kurgan. 1992. S. 38-39.

17. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. Челябинск: Юж. Урал. кн. изд-во, 1991. 304 с.

Vitebskij Ja.D. Osnovy klapannojo gastroenterologii. Chelyabinsk Yuzh. Ural. kn. izd-vo, 1991. 304 s.

18. Витебский Я.Д. Хронические нарушения дуоденальной проходимости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Челябинск: Южно-уральское книжное издательство, 1976. 188 с.

Vitebskij Ja.D. Hronicheskie narusheniya duodenal'noj prohodimosti i jazvennaja bolezn' zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Cheljabinsk: Juzhno-ural'skoe knizhnoe izdatel'stvo, 1976. 188 s.

19. Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Коровин Н.А., Сибирев С.А., Сидорчук П.А. Новые подходы в лечении больных с перфоративной дуоденальной язвой. Вестник хирургии. 2013. № 3. С. 42-50.

Romashhenko P.N., Majstrenko N.A., Korovin N.A., Sibirev S.A., Sidorchuk P.A. Novye podhody v lechenii bol'nyh s perforativnoj duodenal'noj jazvoj. Vestnik hirurgii. 2013. № 3. S. 42-50.



УДК: 616.342-002.44-073-059-08

Код специальности ВАК: 14.01.28

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Э.И. Полозова, И.Е. Трохина, Н.В. Куркина, А.А. Сеськина, Е.В. Пузанова, Э.З. Азизова, С.Г. Абрамова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Полозова Элла Ивановна – e-mail: ellanac78@mail.ru

Дата поступления
12.01.2018

Цель исследования: изучение эффективности комбинированной (лазеро- и антиоксидантной) терапии в коррекции липидного метаболизма при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. **Материал и методы.** В работе представлены результаты клинического обследования 72 больных в возрастной категории от 27 до 65 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, которые были разделены на две группы: пациенты группы сравнения получали традиционное лечение, пациентам основной группы дополнительно проводилась комбинированная (лазеро- и антиоксидантная) терапия в течение 10 дней. Исследовали липидный состав плазмы крови. **Результаты.** В работе показано, что при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки возникают дестабилизации липидного состава в плазме крови. Наиболее значимые нарушения характеризуются повышением уровня свободных жирных кислот и лизофосфолипидов в плазме крови. Изменение баланса состава фосфолипидов является свидетельством формирования мембранодестабилизирующих явлений у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Традиционная терапия, проводимая при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не оказывает достаточно положительного эффекта относительно коррекции липидных нарушений. Дополнительное включение антиоксидантной и лазеротерапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки способствует значимой коррекции расстройств гомеостаза, о чем свидетельствуют менее выраженные изменения липидного метаболизма. **Заключение.** При использовании комбинированной терапии в сравнении с традиционной терапией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки определены сравнительно лучшие клинические и лабораторные характеристики пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, липидный обмен, лазеротерапия, антиоксидантная терапия.

Purpose of the study. Study of the effectiveness of combined (laser and antioxidant) therapy in the correction of lipid metabolism in duodenal ulcer. **Material and methods.** The results of a clinical examination of 72 patients in the age group of 27 to 65 years with duodenal ulcer in the acute stage are presented, which were divided into two groups: the patients of the comparison group received traditional treatment, the patients of the main group were additionally combined (laser and antioxidant) therapy for 10 days. The lipid composition of the blood plasma was studied. **Results.** The work shows that when peptic ulcer disease worsens, destabilization of the lipid composition in the blood plasma occurs. The most significant disorders are characterized by an increase in the level of free fatty acids and lysophospholipids in blood plasma. The change in the balance of the composition of phospholipids is evidence of the formation of membrane-destabilizing phenomena in patients with peptic ulcer of the duodenum. Traditional therapy, conducted with duodenal ulcer, does not have a sufficient positive effect on the correction of lipid disorders. Additional inclusion of antioxidant and laser therapy in the complex treatment of peptic ulcer of duodenum promotes a significant correction of homeostatic disorders, as evidenced by less pronounced changes in lipid metabolism. **The conclusion.** When combined therapy is used in comparison with the traditional therapy of duodenal ulcer, comparatively better clinical and laboratory characteristics of patients are determined.

Key words: duodenal ulcer, lipid metabolism, laser therapy, antioxidant therapy.

Введение

В настоящее время сохраняет свою актуальность изучение особенностей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК). Несмотря на имеющееся большое число отечественных и зарубежных литературных источников по рассматриваемой теме, многие аспекты патогенеза и лечения данного заболевания остаются не изученными, спорными и не вполне ясными. Мировая статистика показывает, что распространенность ЯБ среди взрослого контингента населения варьирует от 5 до 15%. Важность изучения ЯБ определяется высокой социальной значимостью этой проблемы в связи с тем, что болеют преимущественно люди наиболее активного трудоспособного возраста [1–4].

Важнейшим направлением при изучении патогенетических основ широкого спектра заболеваний, в число которых входит и ЯБ ДПК можно назвать исследование явлений дестабилизации клеточных мембран, которые оценивают по степени нарушений их липидного состава. Из литературных данных известно, что изменения структуры и функциональных характеристик мембран клеток выступают неотъемлемым компонентом различной патологии, напрямую определяемой модификациями липидного метаболизма. Следует констатировать, что в регуляции липидного метаболизма участвуют такие патологические составляющие, как процессы перекисного окисления липидов и активизация фосфолипидных систем [5, 6].

Комплексный подход является основой современного лечения язвенных поражений желудка и ДПК. Имеющееся на сегодняшний день огромное количество схем и методов лечения ЯБ ДПК, не обеспечивает полноценности проводимой терапии. Несмотря на большой интерес современной медицины к изучению болезней желудка и ДПК, они остаются недостаточно исследованными до настоящего времени, а аспекты диагностики и оптимизации их лечения сохраняют свою актуальность [7–11].

Цель исследования: изучение эффективности комбинированной (лазеро- и антиоксидантной) терапии в коррекции липидного метаболизма при ЯБ ДПК.

Материал и методы

В работе проведены оценка и обобщение результатов обследования 72 пациентов в возрастной категории от 27 до 65 лет с ЯБ ДПК в фазе обострения, разделенных на две группы. Пациентам группы сравнения (I группа) (35 человек, мужчины – 57,1%, женщины – 42,9%) проводилась только традиционная противоязвенная терапия в течение 10

дней. Больные основной группы (II группа) (37 человек, мужчины – 54,1%, женщины – 45,9%) получали классическую противоязвенную терапию в течение 10 дней: омепразол по 20 мг х 2 раза в сутки, амоксицилин по 1000 мг х 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг х 2 раза в сутки в комбинации с лазеротерапией и антиоксидантной терапией. При проведении лазеротерапии использовался аппарат «Матрикс». Применялась следующая методика лазеротерапии: 10 сеансов лазерного излучения последовательно сначала на область эпигастрия под мечевидным отростком грудины, затем на область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области ThX–ThXII паравертебрально симметрично (длина волны 0,89 мкм, частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле). С антиоксидантной целью пациентам основной группы дополнительно назначали эмоксибел 1% 2 мл в/м в течение 10 дней. Все больные проходили лечение в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска в 2015–2017 гг. В качестве показателей нормы использовали данные 10 практически здоровых добровольцев.

В соответствии с Международной классификацией болезней I устанавливался диагноз ЯБ, который подтверждался результатами проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В качестве критериев включения в проводимое исследование отмечали: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия пациента на исследование, достоверный диагноз ЯБ ДПК в стадии обострения. К критериям исключения из исследования относились: возраст до 18 лет; отсутствие информированного согласия пациента на исследование; осложненное течение заболевания (кровотечение, пенетрация, перфорация); онкопатология любой локализации; подтвержденные морфобиопсией диспластические изменения слизистой оболочки желудка, расцениваемые как предраковые; предшествующее хирургическое лечение, включающее резекцию желудка, гастрэктомию, ваготомию; наличие психических заболеваний.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование клинического статуса и лабораторно-инструментальная диагностика. Рандомизация больных обеих исследуемых групп осуществлялась с учетом возрастного и полового состава, этиологии, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».

Эффективность проводимой традиционной и комбинированной терапии была оценена по динамике в клиническом состоянии больного, результатов лабораторных методов исследования на 5-е и 10-е сутки лечения и эндоскопического контроля.

Кроме стандартных лабораторных показателей исследовали параметры липидного метаболизма в плазме крови. Экстракцию плазменных липидов проводили хлороформметаноловой смесью (Дж.А. Хиггинс, 1990). При помощи метода тонкослойной хроматографии осуществляли фракционирование липидов (Дж.А. Хиггинс, 1990; V.E. Vaskovskiy et al., 1975). С использованием денситометра

Model GS-670 (BIORAD, США), имеющего программное обеспечение Phosphor Analyst/PS Software, проводили молекулярный анализ.

Для выявления инфицированности *Helicobacter pylori* применялся SD BIOLINE *H. pylori* тест. Эндоскопическую диагностику проводили всем больным до начала лечения и на десятый день курса противоязвенной терапии. При сохранении язвенного дефекта повторная эндоскопическая диагностика выполнялась каждые семь дней до достижения полного рубцевания язвенного дефекта.

Для статистической оценки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistic program for Windows (v.7). Применялся параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у пациентов обеих групп по данным эндоскопической диагностики имело место обострение ЯБ ДПК. Все обследуемые пациенты были инфицированы *Helicobacter pylori*. В основной группе больных и у пациентов группы сравнения были диагностированы язвы, размер которых варьировал от 7 до 12 мм. В основной группе пациентов средние размеры язвенных дефектов составили $8,45 \pm 0,83$ мм, в группе сравнения – $8,69 \pm 0,72$ мм.

Известно, что липиды представляют собой основной молекулярный компонент, входящий в состав всех мембран клеток. От состава липидов в количественном и качественном отношении зависит функционирование как клеточных структур, так и органа и организма в целом [5]. Нами проанализированы изменения состава липидов в плазме крови больных с ЯБ ДПК с целью определения и совершенствования представлений о патогенетической составляющей данного заболевания и поиска новых путей по оптимизации тактики лечения этой патологии.

Проведенными нами исследованиями установлено, что обострение ЯБ ДПК было сопряжено с формированием значимой дестабилизации состава плазменных липидов. Модификация липидного спектра в плазме крови у пациентов с ЯБ ДПК до начала традиционной терапии на момент поступления характеризовалась следующими особенностями: показатель СЖК был выше нормы на 30,6% ($p < 0,05$), ХС – на 23,5% ($p < 0,05$), уровень показателей ЭХС, СФЛ, ТАГ статистически достоверно от нормы не отличался.

Показатель СЖК при проведении традиционной терапии ЯБ ДПК несколько снижался. На 5-е сутки терапии содержание СЖК было выше нормы на 16,8% ($p < 0,05$) и достоверно не отличалось от данных до начала лечения. К концу терапии уровень СЖК также достоверно не отличался от исхода, оставаясь выше нормы на 15,0% ($p < 0,05$). Уровни ЭХС, ТАГ и СФЛ как на 5-е, так и на 10-е сутки традиционной терапии статистически были приближены к норме.

При включении в комплексное лечение ЯБ ДПК комбинированной антиоксидантной и лазеротерапии наблюдалась более существенная коррекция нарушений липидного обмена в плазме крови. Все анализируемые показатели не отличались статистически значимо от нормы к десятым суткам лечения.

ТАБЛИЦА.

Динамика некоторых липидов (%) и фосфолипидного состава (%) плазмы крови больных ЯБ ДПК на фоне применения комбинированной терапии ($M \pm m$, $n=35$ и $n=37$)

Показатель	Группа	Норма	До лечения	Этапы лечения	
				5-е сутки	10-е сутки
ЭХС	I	$23,08 \pm 1,28$	$21,70 \pm 1,09$	$21,92 \pm 0,99$	$22,35 \pm 1,34$
	II			$22,43 \pm 1,12$	$23,51 \pm 1,24$
ТАГ	I	$15,95 \pm 0,67$	$18,15 \pm 0,86$	$17,94 \pm 0,72$	$17,13 \pm 0,90$
	II			$17,21 \pm 0,67$	$16,61 \pm 0,93$
СЖК	I	$6,86 \pm 0,33$	$8,96 \pm 0,42^{\#}$	$8,01 \pm 0,31^{\#}$	$7,89 \pm 0,34^{\#}$
	II			$7,53 \pm 0,26^{\#}$	$7,04 \pm 0,29$
ХС	I	$18,99 \pm 1,16$	$23,45 \pm 0,93^{\#}$	$22,49 \pm 1,01^{\#}$	$21,95 \pm 1,09$
	II			$20,42 \pm 0,85$	$19,24 \pm 0,91$
СФЛ	I	$32,06 \pm 1,66$	$31,31 \pm 1,44$	$31,50 \pm 1,15$	$31,94 \pm 1,30$
	II			$31,71 \pm 1,23$	$32,19 \pm 1,55$
ФЗА	I	$11,74 \pm 0,48$	$13,38 \pm 0,39^{\#}$	$14,37 \pm 0,59^{\#}$	$14,94 \pm 0,82^{\#}$
	II			$12,79 \pm 0,33$	$11,84 \pm 0,30$
ФХ	I	$54,43 \pm 3,12$	$50,05 \pm 2,49$	$51,09 \pm 3,12$	$51,00 \pm 3,18$
	II			$52,71 \pm 2,43$	$53,98 \pm 2,85$
СМ	I	$21,76 \pm 0,74$	$23,56 \pm 0,83$	$24,58 \pm 1,05^{\#}$	$24,69 \pm 1,01^{\#}$
	II			$23,12 \pm 1,03$	$21,98 \pm 0,90$
ЛФХ	I	$0,32 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,05^{\#}$	$0,83 \pm 0,06^{\#}$	$0,75 \pm 0,03^{\#}$
	II			$0,61 \pm 0,04^{\#}$	$0,49 \pm 0,02^{\#}$

Примечание: I – группа сравнения, II – основная группа; # – достоверность различий в сравнении с нормой ($p < 0,05$), жирный шрифт – достоверность различий по отношению к данным группы сравнения. ЭХС – эфиры холестерина, ТАГ – триацилглицероль, СЖК – свободные жирные кислоты, ХС – холестерол, СФЛ – суммарные фосфолипиды; ФЗА – фосфатидилэтаноламин, ФХ – фосфатидилхоллин, СМ – сфингомиелин, ЛФХ – лизофосфатидилхоллин.

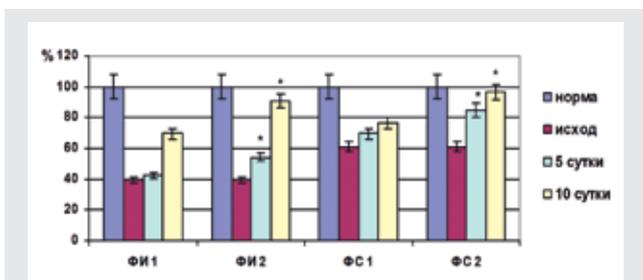


РИС.

Динамика показателей фосфатидилинозита (ФИ) и фосфатидилсерина (ФС) (%) плазмы крови больных ЯБ ДПК на фоне применения комбинированной терапии.

Примечание: 1 – группа сравнения, 2 – основная группа; * – достоверные изменения ($p < 0,05$) относительно группы сравнения.

Фосфолипидный состав плазмы крови (таблица) при ЯБ ДПК отличался ростом фракций ЛФХ и ФЭА. Показатели данных фракций фосфолипидов превышали норму на 206,3 и 14,0% ($p < 0,05$) соответственно. Содержание ФИ и ФС снижалось соответственно на 60,5 и 38,9% ($p < 0,05$) (рис.). При этом удельный вес ФХ и СМ у больных ЯБ ДПК не имел достоверно значимых отличий по отношению к норме.

При поведении классической противоязвенной терапии ЯБ ДПК наблюдалось изменение в динамике уровня фосфолипидного состава плазмы крови. Так, удельный вес ЛФХ достоверно снижался, но оставался выше нормы на 159,4% ($p < 0,05$) на 5-е сутки терапии. При этом не отмечалось достоверных отличий показателя от исходного уровня до начала терапии. На 10-е сутки в динамике содержание данной фракции липидов продолжало уменьшаться, но показатель превышал норму на 134,4% ($p < 0,05$).

На 5-е сутки после начала терапии содержание ФС сохранялось сниженным по отношению к норме на 30,5% ($p < 0,05$), при этом показатель не имел статистически значимых отличий от исхода. На 10-е сутки терапии показатель ФС статистически значимо увеличивался относительно исходного уровня до лечения на 25,0% ($p < 0,05$) и оставался ниже нормы на 23,5% ($p < 0,05$). ФИ на фоне традиционного лечения имел тенденцию к увеличению и к 10-м суткам был ниже нормы только на 30,5% ($p < 0,05$).

Наблюдалось увеличение удельного веса показателей ФЭА и СМ. На 5-е сутки терапии их значения превышали норму на 22,4 и 13,0% ($p < 0,05$) соответственно. На 10-е сутки лечения содержание данных фосфолипидов продолжало увеличиваться и превосходило норму на 27,3 и 13,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что использование традиционной противоязвенной терапии при ЯБ ДПК не дает полноценного положительного результата в отношении эффективной коррекции формирующихся при данном заболевании нарушений метаболизма липидов, существенно не оказывая влияния на состав плазменных липидов.

При использовании в комплексном лечении пациентов с ЯБ ДПК антиоксиданта и лазеротерапии наблюдается эффективная коррекция нарушений в фосфолипидном составе плазмы крови. Данные таблицы показывают, что к десятым суткам лечения большинство исследуемых показателей фосфолипидов статистически значимо не отличались от нормы. Только содержание ЛФХ было выше нормы на 53,1% ($p < 0,05$), но показатель отличался достоверно более низкими значениями, чем в группе сравнения.

Проведение сравнительной оценки эффективности комбинированной (антиоксидантной и лазеро-) терапии и классической трехкомпонентной схемы лечения в аспекте репаративного действия показало, что после 10-дневного использования комбинированной терапии у пациентов основной группы в 94,6% (35 человек) случаев отмечалось полное заживление язвенных дефектов. Оставшиеся два пациента характеризовались положительной динамикой эндоскопической картины заболевания: размер язв уменьшался в 2–3 раза (средний размер остаточного язвенного дефекта был $2,3 \pm 0,3$ мм).

Проведение контрольной эзофагогастродуоденоскопии в группе сравнения на 10-е сутки лечения показало полное рубцевание язвенного дефекта только у 57,1% пациентов (20 из 35 человек). У 42,9% больных (15 человек) размеры язвенного дефекта уменьшились в 2–3 раза (в среднем до $2,7 \pm 0,6$ мм). Данные наблюдения позволяют выделить высокую репаративную способность комбинированной терапии. У 94,6% больных отмечалось заживление язвенных дефектов за 10 дней лечения.

Заключение

Проводя итоговый анализ результатов выполненного исследования, можно констатировать, что одной из возможных причин, определяющих формирование существенных гомеостатических расстройств при ЯБ ДПК, является развитие дисбаланса в структуре липидного состава в плазме крови. Рост уровня ЛФХ и СЖК можно назвать наиболее значимым показателем этого дисбаланса. При этом изменения в составе фосфолипидов плазмы крови следует расценивать в качестве мембранодестабилизирующих процессов.

Проведенное клиническое исследование дает основание выделить отсутствие достаточной эффективности традиционной противоязвенной терапии в отношении коррекции нарушений метаболизма липидов у больных ЯБ ДПК.

Применение комбинированной (лазеро- и антиоксидантной) терапии у больных ЯБ ДПК увеличивает эффективность репаративного действия традиционного лечения данного заболевания по сравнению со стандартной противоязвенной терапией. Использование комбинированной терапии при ЯБ ДПК определяет существенное уменьшение расстройств гомеостаза, свидетельством чему выступают менее значимые изменения липидного метаболизма в сравнении с традиционной терапией, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинические и лабораторные характеристики пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 848 с.
Gastroenterologija i hepatologija: diagnostika i lečenje: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A.V. Kalinina, A.F. Loginova, A.I. Hazanova. 3-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2013. 848 s.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский медицинский журнал. 2012. Т. 3. № 1. С. 87-89.
Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Rekomendacii Rossijskoj Gastroenterologičeskoj Asociacii po diagnostike i lečeniju infekcii Helicobacter pylori u vzroslyh. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 3. № 1. S. 87-89.
3. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3-7.
Lazebnik L.B., Vasil'ev Ju.V., Shherbakov P.L. Helicobacter pylori: rasprostranennost', diagnostika, lečenje. Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastroenterologija. 2010. № 2. S. 3-7.
4. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 512 с.

Maev I.V., Samsonov A.A. *Bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. M.: MEDpress-inform, 2005. 512 s.*

5. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008. 374 с.

Vlasov A.P., Krylov V.G., Tarasova T.V. *Lipidmodificirujushhij komponent v patogeneticheskoj terapii. M.: Nauka, 2008. 374 s.*

6. Москвин С.В., Захаров П.И. Лазерная терапия и профилактика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 6. С. 23-26.

Moskvin S.V., Zaharov P.I. *Lazernaja terapija i profilaktika jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. Fizioterapija, bal'neologija i rehabilitacija. 2013. № 6. S. 23-26.*

7. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина. 2003. № 7. С. 8-15.

Cimmerman Ja.S., Kochurova I.A., Vladimirkij E.V. *Fizioterapevticheskoe lechenie jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Klinicheskaja medicina. 2003. № 7. S. 8-15.*

8. Konturek S.J., Konturek P.C. Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. J. Physiol Pharmacol. 2006. Vol. 57. № 3. P. 29-50.

9. Lin Z., Chen J.D.Z. Prevalence of gastric myoelectrical abnormalities in patients with nonulcer dyspepsia and Hp infection resolution after Hp eradication. Dig. Dis. Sci. 2011. Vol. 46. P. 739-745.

10. Щербатых А.В., Кулинский В.И., Соколова С.В., Большешапов А.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни и постгастрорезекционных синдромах. Сибирский медицинский журнал. 2005. Т. 52. № 3. С. 9-13.

Shherbatyh A.V., Kulinskij V.I., Sokolova S.V., Bol'sheshapov A.A. *Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja sistema pri jazvennoj bolezni i postgastrorezekcionnyh sindromah. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2005. T. 52. № 3. S. 9-13.*

11. Бунятян Н., Карташевская М., Куценко Т. Антиоксиданты в противовоспалительной терапии. Врач. 2007. № 2. С. 42-44.

Bunjatjan N., Kartashevskaja M., Kucenko T. *Antioksidanty v protivovozrastnoj terapii. Vrach. 2007. № 2. S. 42-44.*



УДК: 616.379-008.811.6-084

Код специальности ВАК: 14.01.17; 14.01.28

ПРОФИЛАКТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ОБТУРАЦИОННОМ ХОЛЕСТАЗЕ

А.Н. Беляев, С.В. Костин, Беляев С.А., Н.А. Тюрина,

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, г. Саранск

Беляев Александр Назарович – e-mail: belyaevan@mail.ru

Дата поступления
12.01.2018

Цель: изучить эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината для профилактики функциональных и структурных нарушений поджелудочной железы, индуцированных обтурационным холестазом. **Материалы.** На 20 наркотизированных собаках моделировали обтурационный холестаз путем сдавления холедоха. Изучалась эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината в коррекции нарушений поджелудочной железы, индуцированных сдавлением холедоха. Определяли общий билирубин (ОБ), аминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), α -амилазу, липазу, малоновый диальдегид (МДА), гистологию поджелудочной железы. **Результаты.** К 3-м суткам сдавления холедоха содержание ОБ возрастало в 35 раз, АлАТ – в 24,5 раза, АсАТ – в 10,4 раза, МДА – в 16 раз, амилаза – в 2,3 раза, липаза – в 2,5 раза. Структурные изменения поджелудочной железы характеризовались отеком, капилляростазом. После антиоксидантной терапии ОБ превышал исходные величины в 1,2 раза, АлАТ – в 2,2 раза, АсАТ – в 1,2 раза, МДА – в 1,6 раза, α -амилазы – в 1,3 раза, липазы – в 1,2 раза. Существенно уменьшался отек и деструкция ациноцитов. **Заключение.** Этилметилгидроксипиридина сукцинат при остром обтурационном холестазе, обладая высокой эффективностью в коррекции свободнорадикального окисления, препятствует развитию в поджелудочной железе существенных функциональных и структурных изменений.

Ключевые слова: механическая желтуха, поджелудочная железа, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Goals. Assessment of the possibility of correction with ethylmethylhydroxypyridine succinate of functional and structural pancreatic disorders, induced by the obstructive cholestasis. **Materials.** The cholestasis was modeled on 20 anesthetized dogs by applying a loop of the choledochus. On the third day of cholestasis, bile duct was decompressed. It was studied the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate therapy in correction of functional and structural pancreatic disorders. There were measured a total bilirubin (B), aminotransferase (ALAT, ASAT), alpha-amylase, lipase, malonic dialdehyde (MDA) and pancreatic histology was studied. **Results.** On the 3-rd day of cholestasis, bilirubin level increased by 35 times, ALT – 24,5 times, ASAT – 10,4 times, MDA – 16 times, amylase – 2,3 times and lipase – 2,5 times. Structural changes in the pancreas were characterized with interstitial oedema, capillary sludge. After infusions of mexidol, B level was increased by 1,2 times, ALT – by 2,2 times, AST – by 1,2 times, MDA – by 1,6 times, alpha-amylase – by 1,3 times, lipase – by 1,2 times in a comparison with the control measures. The oedema and destruction of the acinocytes were decreased significantly. **The conclusion.** The using of ethylmethylhydroxypyridine succinate in therapy of acute obstructive cholestasis has a high efficiency in the correction of free radical oxidation, prevents the development of significant functional and structural disorders in the pancreas.

Key words: mechanical jaundice, pancreas, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Введение

Поджелудочная железа, имея с печенью общую систему выводных протоков в 12-перстную кишку [1] при механической желтухе часто инфицируется рефлюксом инфицированной желчи [2] с развитием тяжелого панкреатита [3].

Зависимость между уровнем перекисного окисления липидов в крови и выраженностью цитолиза гепатоцитов свидетельствует об участии свободнорадикального окисления липидов в механизмах повреждения печени [4]. Поэтому применение лекарственных средств, направленных на стабилизацию клеточных мембран и обладающих антигипоксантами действием является патогенетически обоснованным. Антигипоксантами этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к эффективным препаратам, влияющим на ключевые звенья патогенеза развития острого панкреатита на фоне механической желтухи и может быть использован в комплексной терапии данного состояния.

Цель исследования: в эксперименте изучить эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината для профилактики функциональных и структурных нарушений поджелудочной железы, индуцированных обтурационным холестазом.

Материал и методы

Под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (45 мг/кг) выполнены эксперименты на 20 беспородных собаках. Исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000) «Рекомендациями комитета по этике, проводящего экспертизу биомедицинских исследований» (2000).

В зависимости от характера проводимого лечения экспериментальные животные были распределены на три серии. В 1-й серии (n=6) проводили моделирование обтурационного холстаза путем наложения лигатурной перетяжки на общий желчный проток без медикаментозной терапии. Животных наблюдали в течение 15 суток. Во 2-й серии (n=7) на 3-и сутки осуществляли декомпрессию холедоха и в течение пяти суток проводили внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида в объеме 20 мл/кг. В 3-й серии (n=7) животным после декомпрессии холедоха проводили внутривенное капельное введение 5%-го раствора этилметилгидроксипириди-

на сукцината (мексидола) в дозе 6,7 мг/кг на 0,9%-м растворе хлорида натрия в объеме 20 мл/кг.

Определяли общий билирубин и фракции, активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), малоновый диальдегид (МДА) и каталазу, уровни α -амилазы и липазы стандартными унифицированными методами.

На 7-е сутки выполняли забор фрагмента ткани поджелудочной железы для морфологического исследования. Гистологическое исследование поджелудочной железы проводили методом световой микроскопии на микроскопе «Микромед 3» вар. 3-20 (Санкт-Петербург) при увеличении в 100, 200 раз.

Обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера-Стьюдента. Достоверность различий определяли в каждой серии по отношению к исходному значению (p). При этом различия средних величин признавались статистически достоверными при уровне значимости 95% (p<0,05).

Результаты исследования

После перевязки общего желчного протока у экспериментальных животных возникали признаки прогрессирующего холестатического и цитолитического синдромов, свидетельствующих о возникновении механической желтухи (таблица 1).

Оценивая процессы перекисного окисления липидов (рис. 1) и концентрацию ферментов антиоксидантной защиты, можно заключить, что к 3-м суткам механического холстаза возникало состояние характерное для окислительного стресса.

Уровень антиоксидантного фермента каталазы прогрессивно снижался на протяжении всего эксперимента. К 3-м суткам его значения уменьшились относительно исходных цифр в 1,6 раза, а на 15-е сутки уже в 2,1 раза.

Возросшая активность панкреатических ферментов отражала нарушение функционального состояния поджелудочной железы. Уже на третьи сутки эксперимента активность α -амилазы и липазы увеличивалась в 2,7 и в 2,9 раза, соответственно (рис. 3).

В морфологической картине поджелудочной железы на третьи сутки обтурации холедоха были отмечены изменения, которые проявлялись в гиперемии кровеносных сосудов междолькового и внутридолькового пространства с

ТАБЛИЦА 1.

Динамика показателей функционального состояния печени при обтурационном холестазе

Исследуемые показатели	Стат. критерии	Исходные показатели	Обтурационный холестаз (сутки)				
			3	5	7	11	15
Общий билирубин мкмоль/л	M m p	7,12 ±0,7 -	286,81 ±11,74 <0,001	274,23 ±10,44 <0,001	269,42 ±10,02 <0,001	261,35 ±14,42 <0,001	347,04 ±14,61 <0,001
Прямой билирубин мкмоль/л	M m p	6,07 ±0,67 -	244,65 ±13,26 <0,001	232,34 ±10,06 <0,001	231,23 ±9,66 <0,001	212,04 ±13,53 <0,001	301,21 ±15,54 <0,001
АсАТ ммоль*ч/л	M m p	0,21 ±0,02 -	2,19 ±0,12 <0,001	1,53 ±0,16 <0,001	2,09 ±0,18 <0,001	2,64 ±0,28 <0,001	2,24 ±0,26 <0,001
АлАТ ммоль*ч/л	M m p	0,17 ±0,02 -	4,18 ±0,3 <0,001	3,77 ±0,13 <0,001	3,74 ±0,16 <0,001	4,33 ±0,25 <0,001	4,78 ±0,29 <0,001

Примечание: p – достоверность отличий величин относительно исходных данных.

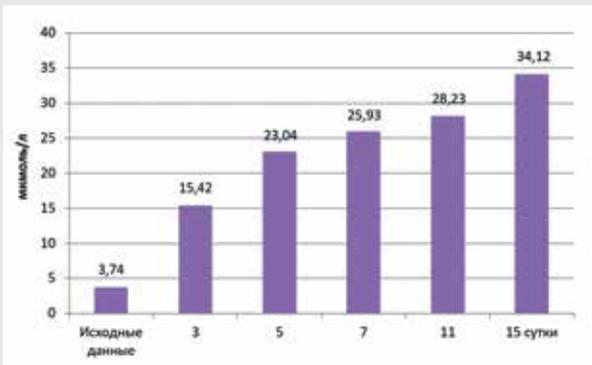


РИС. 1.
Изменение содержания малонового диальдегида на фоне механической желтухи.

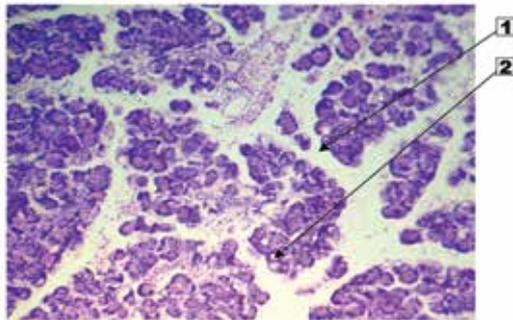


РИС. 2.
Гистологический препарат поджелудочной железы на третьи сутки обтурационного холестаза: 1 – межацинарный отек железы; 2 – вакуольная дистрофия в ациноците (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$).

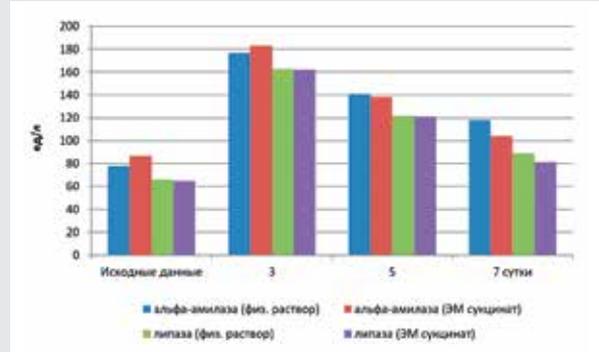


РИС. 3.
Изменения показателей α -амилазы и липазы после декомпрессии холедоха на фоне введения 0,9%-го раствора натрия хлорида и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМ сукцината).

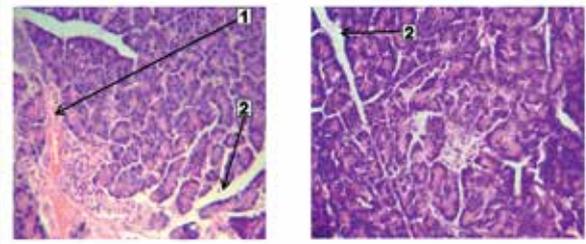


РИС. 4.
Гистологические препараты поджелудочной железы на 7-е сутки после введения 0,9%-го натрия хлорида (слева) и этилметилгидроксипиридина сукцината (справа): 1 – гиперемия кровеносного сосуда; 2 – межацинарный отек железы (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$).

ТАБЛИЦА 2.
Сравнительные изменения функциональных показателей печени при инфузиях 0,9%-го раствора натрия хлорида и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМ сукцината) в лечении острого обтурационного холестаза на фоне декомпрессии холедоха

Исследуемые показатели	Препарат	Стат. критерии	Исходные показатели	Обтурационный холестаза (сутки)		
				3	5	7
Общий билирубин ммоль/л	0,9% р-р NaCl	M t p	7,08 $\pm 0,48$ -	278,93 $\pm 10,07$ <0,001	152,32 $\pm 20,22$ <0,001	84,13 $\pm 6,87$ <0,001
	ЭМ сукцинат	M t p	8,76 $\pm 1,52$ -	302,34 $\pm 7,51$ <0,001	28,46 $\pm 4,4$ <0,01	10,12 $\pm 1,9$ >0,05
АсАТ ммоль [*] ч/л	0,9% р-р NaCl	M t p	0,22 $\pm 0,02$ -	2,21 $\pm 0,07$ <0,001	1,14 $\pm 0,1$ <0,001	0,72 $\pm 0,09$ <0,01
	ЭМ сукцинат	M t p	0,24 $\pm 0,03$ -	2,41 $\pm 0,07$ <0,001	0,49 $\pm 0,07$ <0,05	0,29 $\pm 0,02$ >0,05
АлАТ ммоль [*] ч/л	0,9% р-р NaCl	M t p	0,18 $\pm 0,02$ -	4,21 $\pm 0,2$ <0,001	1,74 $\pm 0,27$ <0,01	1,37 $\pm 0,17$ <0,001
	ЭМ сукцинат	M t p	0,19 $\pm 0,02$ -	4,62 $\pm 0,25$ <0,001	1,32 $\pm 0,23$ <0,01	0,41 $\pm 0,03$ <0,001

Примечание: p – достоверность отличий величин относительно исходных данных.

ТАБЛИЦА 3.
Изменения ферментативной активности поджелудочной железы при введении 0,9%-го раствора натрия хлорида и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМ сукцината) на фоне декомпрессии холедоха

Исследуемые показатели	Препарат	Стат. критерии	Исходные показатели	Обтурационный холестаза (сутки)		
				3	5	7
α -амилаза ед/л	0,9% р-р NaCl	M t p	78 ± 2 -	177 ± 13 <0,001	141 ± 9 <0,001	118 ± 9 <0,01
	ЭМ сукцинат	M t p	87 ± 2 -	183 ± 3 <0,001	138 ± 6 <0,001	104 ± 8 >0,05
Липаза ед/л	0,9% р-р NaCl	M t p	66 ± 5 -	163 ± 9 <0,001	122 ± 8 <0,001	89 ± 6 <0,05
	ЭМ сукцинат	M t p	65 ± 1 -	162 ± 3 <0,001	121 ± 6 <0,001	81 ± 5 <0,05

Примечание: p – достоверность отличий величин относительно исходных данных.

явлениями стаза крови. Отмечался выраженный отек стромы поджелудочной железы. В периваскулярном пространстве выявлялась лейкоцитарная воспалительная инфильтрация. В ациноцитах наблюдались явления вакуольной дистрофии, отмечалась гиперемия фенестрированных капилляров островков Лангерганса (рис. 2).

Учитывая выраженные нарушения морфофункционального состояния печени и поджелудочной железы при механической желтухе, обусловленные развитием окислительного стресса, нами изучена возможность профилактики деструктивных процессов в поджелудочной железе с применением антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината. Для сопоставления лечебной эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината проведена сравнительная серия с применением 0,9%-го раствора натрия хлорида.

Инфузии 0,9%-го раствора натрия хлорида на фоне декомпрессии общего желчного протока приводили к умеренному снижению маркеров холестаза и цитолиза (общего билирубина, АлАТ и АсАТ) (таблица 2).

Активность α -амилазы и липазы на седьмые сутки снижалась в 1,5 и в 1,8 раза относительно третьих суток эксперимента, превышая исходный уровень ферментов на 51% и 35% соответственно.

Коррекция эндогенной интоксикации внутривенными инфузиями 0,9%-го раствора натрия хлорида на фоне декомпрессии холедоха приводила к некоторым положительным изменениям в микроструктуре поджелудочной железы. В межацитарном пространстве сохранялась незначительная лейкоцитарная инфильтрация и умеренный отек. Наблюдался стаз крови, в ациноцитах обнаруживались ядра с явлениями кариопикноза (рис. 4).

В клетках островков Лангерганса уменьшалось количество гиперхромных и пикнотичных ядер, однако сохранялся стаз крови в капиллярах.

Функциональная активность поджелудочной железы на фоне внутривенного введения 5%-го раствора этилметилгидроксипиридина сукцината имела четкую тенденцию к нормализации исследуемых показателей. Активность α -амилазы, которая на третьи сутки обтурации холедоха увеличивалась до 183 ± 3 ед/л ($p < 0,001$) к окончанию лечения снижалась до 104 ± 8 ед/л, лишь на 19% превышая исходные величины (таблица 3).

Содержание липазы в плазме крови к моменту окончания экспериментов в данной серии снизилось в 2 раза относительно аналогичного показателя на третьи сутки холестаза, составив 81 ± 5 ед/л ($p < 0,05$) (рис. 3).

При гистологическом исследовании поджелудочной железы на седьмые сутки после курса инфузий этилметилгидроксипиридина сукцината купировались реактивные нарушения структуры железы. Микроскопическое исследование поджелудочной железы выявляло уменьшение дистрофических явлений в ациноцитах.

В строме наблюдались единичные гиперемизированные сосуды с явлениями периваскулярного отека. Выводные протоки не имели признаков повреждения, купировался отек межацитарного пространства (рис. 4).

Обсуждение

Многочисленными исследованиями установлено, что у больных с обтурационным холестазом наиболее опасным осложнением в послеоперационном периоде является

развитие синдрома полиорганной недостаточности [5]. В патогенезе повреждения печени и поджелудочной железы при механической желтухе ведущее значение имеет эндогенная интоксикация, индуцированная окислительным стрессом [6–8].

Течение заболеваний поджелудочной железы часто осложняется возникновением и развитием острой печеночной недостаточности, так как печень является первым и главным барьером для токсинов, поступающих по системе воротной вены от поджелудочной железы и из брюшной полости [9].

Антиоксидантная и антигипоксическая активность этилметилгидроксипиридина сукцината способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии. Он ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность. Активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов [10].

Изменение показателей функциональной активности поджелудочной железы (α -амилаза, липаза) на фоне холестаза имело волнообразное течение с повышением уровней на 3–4-е и 11–12-е сутки. В морфологической картине поджелудочной железы на 3-и сутки обтурации холедоха наблюдались обратимые изменения в виде полнокровия кровеносных сосудов в междольковом и внутридольковом пространстве с застоем в них крови. Длительная компрессия общего желчного протока (15 суток) у животных приводила к появлению признаков необратимой деструкции ткани поджелудочной железы.

На фоне введения 5%-го раствора этилметилгидроксипиридина сукцината при экспериментальном обтурационном холестазе содержание экзокринных ферментов поджелудочной железы снижалось к окончанию эксперимента: уровень α -амилазы – в 1,8, липазы – в 2 раза по сравнению с уровнем на высоте обтурационного холестаза.

Гистологическое исследование поджелудочной железы на седьмые сутки выявляло уменьшение полнокровия кровеносных сосудов. Эпителий выводных протоков не имел признаков повреждения, купировался отек межацитарного пространства. Изложенные результаты свидетельствуют об улучшении функциональной активности поджелудочной железы и восстановлении ее структуры как за счет дезинтоксикационного действия вводимого объема жидкости и, в основном, за счет восстановления клеточных мембран ациноцитов под воздействием этилметилгидроксипиридина сукцината.

Выводы

1. Функциональные изменения поджелудочной железы фоне обтурационного холестаза характеризуются повышением уровней α -амилазы в 1,6–2,6 раза. Морфологические изменения на ранних сроках обтурации холедоха (3-и сутки) характерны для отечной стадии острого панкреатита и несут обратимый характер. На более поздних сроках (15 суток) обтурации холедоха изменения в поджелудочной железе сопровождаются признаками необратимой деструкции тканей.

2. Этилметилгидроксипиридина сукцинат при остром обтурационном холестазе, обладая высокой эффективностью

в коррекции свободнорадикального окисления и профилактики развития окислительного стресса, препятствует развитию в поджелудочной железе существенных функциональных и структурных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamisawa T., Amemiya K., Tu Y. et al. Clinical significance of a long common channel. *Pancreatology*. 2002. № 2. P. 122-128.
2. Takada T., Yasuda H., Hanyu F. Pathophysiologic mechanisms in patients with cholangitis or obstructive jaundice: Results of a cholangiographic study. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 1996. Vol. 3. Issue 1. P. 17-22.
3. Pain J. Pathophysiology of Obstructive Jaundice. *Pancreatic Disease*. 1991. P. 3-17.
4. Беляев А.Н., Костин С.В., Беляев С.А., Захватов А.Н. Влияние озона на процессы свободнорадикального окисления при остром обтурационном холестазе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 141 (5). С. 39-42.
Belyaev A.N., Kostin S.V., Belyaev S.A., Zakhvatov A.N. Vliyanie ozona na protsessy svobodnoradikal'nogo okisleniya pri ostrom obturatsionnom kholestaze. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017. № 141 (5). С. 39-42.
5. Беляев А.Н., Беляев С.А., Костин С.В. и др. Патогенетическая коррекция нарушений гемостаза при остром обтурационном холестазе. *Медицинский альманах*. 2010. № 1. С. 136-140.

Belyaev A.N., Belyaev S.A., Kostin S.V. i dr. Patogeneticheskaya korrektsiya narusheniy gemostaza pri ostrom obturatsionnom kholestaze. Meditsinskiy al'manakh. 2010. № 1. С. 136-140.

6. Ермаченко И.А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с механической желтухой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 1995. 19 с.
Ermachenko I.A. Rannaya diagnostika, profilaktika i lechenie pechenochnoy nedostatochnosti u bol'nyh s mekhanicheskoy zheltuhoy: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – Krasnodar, 1995. 19 s.
7. Бильченко С.В. Применение озонотерапии при лечении больных с механической желтухой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2003. 17 с.
Bil'chenko S.V. Primenenie ozonoterapii pri lechenii bol'nyh s mekhanicheskoy zheltuhoy: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – Voronezh, 2003. 17 s.
8. Gurlyk E. Prostaglandin e1 maintains structural integrity of intestinal mucosa and prevents bacterial translocation during experimental obstructive jaundice. *J. Invest. Surg.* 2006. Vol. 19 (5). P. 283-289.
9. Howard T.J. Influence of bactibilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10 (4). P. 523-531.
10. Zor'kina A.V., Makedonskaya O.G., Byakin S.P. Effects of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on lipid peroxidation and antioxidant defense in erythrocytes during storage of donor erythrocyte mass. *Human Physiology*. 2009. Vol. 35. Issue 5. P. 647-649.



УДК: 616.379-002.1/2:616.33-008-092

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.03.03

ХРОНИЧЕСКИЙ БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

О.А. Строкова,

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Медицинский институт, г. Саранск

Строкова Ольга Александровна – e-mail: strokovaoa@rambler.ru

Дата поступления
12.01.2018

Введение. Значимой клинической проблемой большинства больных хроническим билиарным панкреатитом (ХБП) являются симптомы нарушенного кишечного пищеварения, патогенетические механизмы которых многогранны и до конца не раскрыты. **Цель:** изучить состояние кишечного пищеварения у больных ХБП. **Материалы и методы.** Состояние кишечного гидролиза изучено у 69 больных ХБП на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), определения активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения и их регуляторной функции, содержания белка в СОТК. У 32 больных изучена ультраструктура кишечного эпителия. **Результаты и обсуждение.** У обследованных больных наблюдалось нарушение полостного и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее сочеталось с низкой белковой обеспеченностью СОТК, ослаблением регуляторной функции кишечных ферментов и поражением элементов щеточной каемки. **Заключение.** Развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных ХБП может быть обусловлено нарушением как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения.

Ключевые слова: хронический, билиарный, панкреатит, кишечные ферменты, пищеварение.

Introduction. A significant clinical problem for the majority of patients with chronic biliary pancreatitis are the symptoms of impaired intestinal digestion, the pathogenetic mechanisms of which are multifaceted and not fully disclosed. **Aim.** To study the state of intestinal digestion in patients with chronic biliary pancreatitis. **Materials and methods.** The state of intestinal hydrolysis was studied in 69 patients with chronic biliary pancreatitis on the basis of studies of amylolytic activity of the small intestine mucosa, determination of the enzyme activity of the membrane stage of intestinal digestion and their regulatory function, protein content in small intestine mucosa. In 32 patients, the ultrastructure of the intestinal epithelium was studied. **Results and discussion.** In the patients examined, there was a violation of the cavity and membrane stages of intestinal digestion. The latter was combined with the low protein content of small intestine mucosa, the weakening of the regulatory function of intestinal enzymes and the damage to the brush border elements. **Conclusion.** The development and progression of symptoms of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic biliary pancreatitis can be caused by a violation of both intracavity and membrane stages of intestinal digestion.

Key words: chronic, biliary, pancreatitis, intestinal enzymes, digestion.

В настоящее время термином хронический панкреатит обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся фазово-прогрессирующими диффузно-дегенеративными, или деструктивными изменениями паренхимы; атрофией железистых элементов и замещением их соединительной тканью; изменениями в протоковой системе железы и нарушением пассажа секрета; различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций органа [1–7].

Актуальность хронического панкреатита (ХП) определяется не только растущей распространенностью, но и утяжелением течения вследствие увеличения числа серьезных осложнений, таких как панкреатогенный сахарный диабет, трофологическая недостаточность, рак поджелудочной железы [8–10]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что за последние 30 лет в мире отмечен двукратный рост числа больных панкреатитом. Так, в США частота выявления ХП близка к 10 на 100 тысяч населения, в Европе – 25 случаев на 100 тысяч, в России распространенность данного заболевания составляет 27,4–50,0 случаев на 100 тысяч населения. Драматичность ситуации в России обуславливает и рост распространенности заболевания среди подростков и лиц молодого возраста [4, 11].

Наиболее частой причиной развития как острого, так и ХП является билиарная патология [2, 3]. Поражение билиарного тракта и сфинктера Одди как этиологическая причина панкреатита выявляется в 35–56% случаев. В европейских странах желчнокаменная болезнь является причиной развития приступов острого панкреатита в 30–50% случаев. На фоне холедохолитиаза панкреатит развивается в 25–90% случаев [2]. Частота выявления билиарного сладжа у больных идиопатическим панкреатитом составляет 33–75% [12].

Существует несколько механизмов, приводящих к развитию ХП у больных с билиарной патологией. Заброс и задержка желчи в протоках ПЖ, которая взаимодействует с панкреатическими ферментами и бактериями, ведут к высвобождению связанных желчных кислот и активации протеолитических ферментов в протоковой системе железы [2].

Пусковым механизмом развития хронического билиарного панкреатита (ХБП) является повышение давления в протоковой системе желчных путей, которое может быть обусловлено как функциональной (диссинергизм в работе сфинктерного аппарата дистальных отделов желчных путей и главного панкреатического протока, гипертонус сфинктера Одди), так и органической патологией (мелкие конкременты, сгустки замазкообразной желчи, сужения в конечном отделе общего желчного протока, стенозирующий папиллит).

Билиарные дисфункции, являющиеся неотъемлемым атрибутом желчнокаменной болезни (ЖКБ), в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди способствуют развитию билиарно-панкреатического рефлюкса в результате разницы давления в общем желчном и панкреатическом протоках [2, 4].

Билиарный сладж (БС) либо конкременты из желчного пузыря или общего желчного протока, попадая в ампулу фатерова сосочка, также могут быть причиной развития ХБП в связи с созданием препятствия для оттока желчи и панкреатического секрета. Постоянный пассаж БС по желчевыводящим путям приводит к повреждению слизистой оболочки микролитами и развитию вторичной дисфункции

сфинктера Одди с последующим формированием стенозирующего папиллита.

Важным фактором патогенеза ХБП являются и патологические изменения самой желчи. Проникновение в панкреатический проток литогенной желчи является механизмом, поддерживающим процесс воспаления паренхимы ПЖ [2]. А гипотония желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди способствуют персистенции БС.

Повышает риск возникновения ХБП наличие анатомических особенностей ПЖ (высокое панкреато-билиарное соустье, аномалии слияния общего желчного и панкреатического протоков). Значительно чаще ХБП развивается у больных с длинным и широким общим желчным протоком, диаметром дистального отдела главного панкреатического протока более 2,5 мм, а также при наличии кист в общем желчном протоке [12].

Возможно участие в развитии билиарного панкреатита и наследственных факторов. В 2–4 раза возрастает риск образования желчных камней у лиц, родственники которых страдают ЖКБ. У больных острым и хроническим панкреатитом, развившемся на фоне холедохолитиаза, отмечается высокая выявляемость антигена HLA B35 и снижение частоты антигенов HLA B27 и Cw3 [4].

Серьезной клинической проблемой у большинства больных ХБП является синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). Развитие его связано, прежде всего, с уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы вследствие ее атрофии или фиброза, а также нарушением оттока панкреатического секрета в 12-перстную кишку. Обуславливают ее развитие и нарушения активации панкреатических ферментов в кишечнике вследствие закисления дуоденального содержимого; нарушения моторики 12-перстной кишки; синдрома избыточного бактериального роста; изменения состава, хаотичного и недостаточного для процессов пищеварения поступления желчи в 12-перстную кишку и др. [13].

Но главной особенностью ХБП является сочетание ВСНПЖ с хронической билиарной недостаточностью, что неблагоприятно отражается на качестве пищеварительного процесса. Несмотря на несомненные успехи в изучении ХБП, современная комплексная терапия не всегда способствует адекватной коррекции нарушенного кишечного пищеварения и улучшению функций ПЖ. Это, безусловно, требует детализации патогенетических механизмов расстройства кишечного пищеварения у данной категории больных. В этой связи представляется актуальным углубленное изучение у больных ХБП механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования симптомов ВСНПЖ.

Цель исследования: изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим билиарным панкреатитом.

Материал и методы

Обследовано 69 больных ХБП, из них 28 мужчин и 41 женщина. Все проходили обследование и лечение в медицинских учреждениях города Саранска и подписали информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст больных составил $40,2 \pm 2,2$ года. Длительность течения панкреатита, согласно данным анамнеза, составляла от 3 до 19 лет. Сопутствующая или фоновая патология была представлена хроническим холециститом – у 24 больных, ЖКБ – у 27, дисфункциональными расстройствами билиарной системы – у 33, хроническим гастродуоденитом – у 19 и у 7 больных ранее

была произведена холецистэктомия по поводу ЖКБ. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей из числа добровольцев в возрасте от 20 до 38 лет. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, патологией печени и билиарного тракта, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались.

Для верификации диагноза ХП использовались общеклинические методы исследования с выяснением жалоб, характеризующих состояние пищеварительных органов; детальное изучение анамнеза; объективные основные и дополнительные исследования. Особое внимание уделялось выявлению у больных симптомов ВСНПЖ. Всем больным проводилось копрологическое исследование, определение эластазы 1 в кале, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки. У части больных (n=12) для уточнения диагноза проводились компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, мультиспиральная КТ и КТ с контрастированием.

Состояние кишечного гидролиза изучено на основании исследований амилитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) – активности полостной или панкреатической α -амилазы и ее адсорбированных на СОТК фракций, определения активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз основных пищевых нутриентов: дисахаридаз (γ -амилазы, сахаразы, мальтазы), щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и дипептидаз (глициллейциндипептидазы; глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы), в гомогенате СОТК, полученном путем взятия биопсии во время проведения эндоскопического обследования из начального отдела тощей кишки. Регуляторные свойства кишечных ферментов изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина. Содержание белка в гомогенате СОТК определялось методом О.Н. Lowry. Эта часть работы проведена в лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в г. Санкт-Петербурге, под руководством профессора Н.М. Тимофеевой, по методикам, разработанным сотрудниками лаборатории. У 32 больных ХБП проведено исследование биоптатов СОТК методами световой и электронной микроскопии в лаборатории Мордовского госуниверситета (под руководством профессора П.П. Круглякова).

Статистическая обработка материала проведена с использованием Microsoft Excel. Данные в таблицах представлены в виде «Среднее арифметическое \pm стандартная ошибка». Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента и критерия соответствия χ^2 . Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным результатам обследования, у 82,6% обследованных больных выявлялись признаки ВСНПЖ. Наиболее характерным для больных ХБП было наличие неустойчивого стула с преобладанием запоров. Светлый «жирный» кал со зловонным запахом отмечали 47,8% обследованных. С увеличением длительности заболевания возрастала частота симптомов, ассоциированных с вовлечением в патологический процесс тонкой кишки. Так, запоры сменялись частым жидким жирным стулом, сочетающимся с метеоризмом и

ТАБЛИЦА 1.
Распространенность клинических симптомов у больных ХБП с учетом длительности заболевания (в % от числа обследованных в каждой группе)

№	Клинические симптомы	Длительность ХБП		p
		менее 5 лет (n=32)	свыше 5 лет (n=37)	
1.	Запоры	25	24,3	
2.	Диарея	9,3	32**	p< 0,01
3.	Неустойчивый стул	21,9	40,5	
4.	Метеоризм	34,4	51,2	
5.	Урчание в животе	31,3	59,5*	p< 0,05
6.	Похудание	34,4	51,4	
7.	Чувство тяжести в надчревной области	50	62,2	
8.	Трофические расстройства	12,5	37,8*	p< 0,05
9.	Полигиповитаминозы	18,8	35,1	
10.	Слабость, быстрая утомляемость	46,8	62,2	
11.	Светлый (серый) жирный кал	31,3	56,8*	p< 0,05

ТАБЛИЦА 2.
Показатели амилитической активности (мкг/мин/г) тонкой кишки у больных билиарным ХП

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные ХБП	p
Полостная α -амилаза	(n=69)	7,0 \pm 0,5*	p<0,001
Легкодесорбируемая фракция α -амилазы	12,3 \pm 2,0	8,8 \pm 0,7	
Среднедесорбируемая фракция α -амилазы	11,4 \pm 1,3	9,4 \pm 0,5	
Труднодесорбируемая фракция α -амилазы	9,3 \pm 1,6	6,1 \pm 0,5	
Мембраносвязанная γ -амилаза	14,8 \pm 1,9	8,5 \pm 0,7*	p<0,001
Сумма десорбируемых фракций α -амилазы	32,6 \pm 2,5	24,7 \pm 1,2*	p<0,001
Амилитическая активность в зоне мембранного пищеварения	55,8 \pm 3,6	33,4 \pm 2,0*	p<0,001
Адсорбционные свойства СОТК	2,4 \pm 0,7	3,2 \pm 0,4	
Отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному	3,8 \pm 0,9	4,5 \pm 0,8	
Отношение собственно мембранного пищеварения к полостному	1,0 \pm 0,3	1,1 \pm 0,2	
Общая амилитическая активность СОТК	68,7 \pm 4,1	42,1 \pm 2,9*	p<0,001

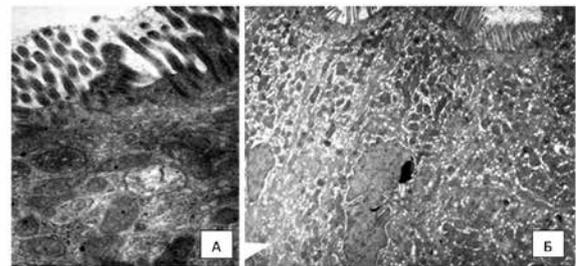


РИС.
Ультраструктура ворсинчатого эпителия СОТК у больного ХП: А. нарушение структуры митохондрий \times 18000; Б. Дистрофические изменения «молодых» энтероцитов ворсинки СОТК \times 12000.

урчанием в животе, а также возрастала частота трофических расстройств у обследованных больных (таблица 1).

У больных ХБП отмечено угнетение полостного пищеварения, о чем свидетельствовало заметное уменьшение активности полостной α -амилазы, а также снижение амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения, происходившее как за счет связанной с кишечной мембраной γ -амилазы, так и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных на СОТК фракций панкреатической α -амилазы (таблица 2).

Низкая активность адсорбированных на СОТК фракций α -амилазы и мембраносвязанной γ -амилазы в сочетании с низкими показателями амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения характеризовали существенные нарушения мембранных гидролитических процессов у обследованных больных. Одновременно отмечалось снижение активности и других кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов в СОТК, в частности щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), сахаразы ($p < 0,001$) и аланинаминопептидазы ($p < 0,001$). Активность мембраноцитозольных дипептидаз в СОТК у больных ХБП изменялась в меньшей степени. Из трех изученных дипептидаз (глицилвалиндипептидаза, глицилфенилаланиндипептидаза, глициллейциндипептидаза) достоверно значимых различий, по сравнению с контрольной группой, получено не было.

Нарушения мембранных гидролитических процессов характеризовались и изменением регуляторных свойств кишечных ферментов (изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии ее конкурентного ингибитора). Повышение ингибирующего влияния трибутина на щелочную фосфатазу (на 57,3% ($p < 0,001$)) свидетельствовало о нарушении адаптации ферментативных реакций тонкой кишки в условиях естественного полисубстратного пищеварения. Нарушению ферментсинтетических процессов в тонкой кишке и усугублению уже имеющихся ферментопатий способствовала и низкая обеспеченность белком СОТК, ответственная за ослабление резистентности слизистой оболочки и нарушение ее регенерации [14].

Структурную основу нарушения мембранных гидролитических процессов, способствующих ВСНПЖ у больных ХБП, представляли патоморфологические изменения СОТК по типу хронического юнита (в 46,7%) и юнита с элементами атрофии (в 53,3%). Отмечалось утолщение кишечных ворсинок, разнообразие их высоты и формы, отек собственной пластинки СОТК, ее выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация.

Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (на уровне средней, функционально активной части) заключались в истончении или исчезновении гликокаликса, деформации, фрагментации, разрежении кишечных микроворсинок, уменьшении числа микроворсинок, нарушении координации пролиферации и дифференцировки энтероцитов, появлении в них ранних инволютивных признаков. По-видимому, поражение элементов щеточной каемки обуславливало снижение активности собственно кишечных ферментов и ослабление сорбционных свойств тонкокишечного эпителия. Отмечались дистрофические изменения в энтероцитах, характеризовавшиеся уменьшением количества и деструкцией крист митохондрий (рис. 1А), расширением и фрагментацией цистерн шероховатого эндоплазматического ретикула, значительным числом миелинопод-

обных структур и аутофагосом (рис. 1Б), свидетельствующих об интенсивности внутриклеточного катаболизма.

Заключение

Развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных ХБП обусловлено нарушением как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее характеризуется снижением активности мембрансвязанных кишечных ферментов (γ -амилазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы), амилалитической активности тонкой кишки в зоне мембранного пищеварения в сочетании с низкой обеспеченностью СОТК белком и ослаблением регуляторной функции собственно кишечных ферментов. В основе данных нарушений лежит редукция гликокаликса, ведущая к рассогласованности, как полостного пищеварения, так и мембранного, а также деформация, фрагментация, разрежение кишечных микроворсинок и дистрофические изменения внутриклеточных структур энтероцитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 70-97.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloprokologii. 2014. № 4. S. 70-97.
- Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. Русский медицинский журнал. 2012. № 15. С. 803-808.
Il'chenko A.A. Biliarnyy pankreatit. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2012. № 15. S. 803-808.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. 32 с.
Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.YU., Bayeva T.A. Khronicheskiy pankreatit: novyye podkhody k diagnostike i terapii. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey. M.: FKUZ «GKG MVD Rossii», 2014. 32 s.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Коррекция нарушений пищеварения при хроническом билиарном панкреатите клиническая фармакология. № 4. 2013. С. 74-80.
Trukhan D.I., Tarasova L.V. Korrektsiya narusheniy pishchevareniya pri khronicheskom biliarnom pankreatite klinicheskaya farmakologiya. № 4. 2013. S. 74-80.
- Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Eposito I., Lerch M.M. et al. Nat. Rev. Dis. Primers. 2017. № 3.P. 17060. DOI:10.1038/nrdp.2017.60
- Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Buchler M.W., Bufler P., Dathe K. et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Atiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative. Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z. Gastroenterol. 2012. Vol. 50. № 11. P. 1176-1224.
- Nikfarjam M., Wilson J.S., Smith R.C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Med. J. 2017. Vol.207. № 4. P.161-165.
- Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C., Lohr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. United European Gastroenterol. J. 2014. № 2. P. 345-354.

9. Rashid S., Singh N., Gupta S., Rashid S., Nalika N., Sachdev V. et al. Progression of chronic pancreatitis to pancreatic cancer: is there a role of gene mutations as a screening tool? *Pancreas*. 2018. Vol. 47. № 2. P. 227-232.

10. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1252-1261.

11. Калинин А.В. Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полости пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами. Лечащий врач. 2012. № 4. <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435401/>

Kalinin A.V. Khronicheskiy pankreatit: nedostatochnost' vneshnesekretornoy funktsii podzheludochnoy zhelezy, narusheniya polostnogo pishchevareniya i zamestitel'naya terapiya pankreaticheskimi fermentami. Lechashchiy vrach. 2012. № 4. <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435401/>

12. Chebli J.M., Ferrari Junior A.P., Silva M.R. et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology. *Arg. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37. № 2. P. 93-101.

13. Ильченко А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция. Русский медицинский журнал. 2013. № 13. С. 741. http://rmj.ru/Ilchenko_A.A._Vneshnesekretornaya_nedostatochnost'_podzheludochnoy_zhelezy_i_yeye_korreksiya._Russkiy_meditsinskiy_zhurnal._2013._№_13._S._741._http://rmj.ru/

14. Еремина Е.Ю., Строкова О.А. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом. Lambert Academic Publishing. 2012. 100 с. *Yeremina Ye.Yu., Strokova O.A. Sostoyaniye kishchnogo pishchevareniya u bol'nykh khronicheskim pankreatitom. Lambertskoye akademicheskoye izdatel'stvo. 2012. 100 s.*



УДК: 616.379-008.64:616.85+616.366-085.234

Код специальности ВАК: 14.01.04

ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Жукова, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Т.М. Семикина,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Жукова Елена Викторовна – e-mail: zhukova1981@mail.ru

Дата поступления
26.01.2018

Введение. Исследование посвящено анализу клинико-диагностических параллелей в динамике формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных с сахарным диабетом второго типа. **Материал и методы.** Проведено обследование 256 больных с верифицированным диагнозом сахарного диабета второго типа в возрасте 42–67 лет. Дисфункция желчного пузыря была зарегистрирована у 26 пациентов с сахарным диабетом второго типа, бескаменный холецистит – в 82 случаях, у 96 больных обнаруживался калькулезный холецистит и у 52 заболеваний билиарного тракта не наблюдалось. В ходе исследования оценивались тонус вегетативной нервной системы, вегетативное обеспечение деятельности, вегетативная реактивность и лабильность вегетативной нервной системы. **Результаты.** Установлено, что в первые три года после манифестации сахарного диабета второго типа у больных наблюдается преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение ее реактивности на фоне нормальных показателей вегетативного обеспечения деятельности. В период с 3 по 10 год болезни симпатикотония сменяется ваготонией на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности вегетативной нервной системы. **Выводы.** В целом, повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, снижение вегетативного обеспечения в сочетании с повышением лабильности в значительной мере ассоциировано с уменьшением числа случаев дисфункции желчного пузыря и ростом частоты встречаемости хронических холециститов, как бескаменного, так и калькулезного, что указывает на влияние данных факторов на риск развития различных заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом второго типа

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, заболевания желчного пузыря, вегетативная нервная система.

Introduction. The research is devoted to analysis of clinical and diagnostic parallel trends in diabetic autonomic neuropathy and gallbladder diseases forming in patients suffering from the 2nd type diabetes mellitus. **Materials and methods.** 256 patients at the age of 42–67 suffering verified 2nd type diabetes mellitus have been examined. Gallbladder dysfunction have been registered in 26 patients suffering the 2nd type diabetes mellitus; acalculous cholecystitis – in 82 patients; calculous cholecystitis – in 96 patients; no biliary tract diseases have been observed in 52 patients. During the research, the vegetative tone, vegetative regulation, vegetative reactivity, and vegetative nervous system lability was estimated. **Results.** It has been found out that during the first three years since manifestation of the 2nd type diabetes mellitus, predominance of tone of sympathetic part of vegetative nervous system is observed, as well as increase of its reactivity against normal readings of vegetative regulation. From the 3rd to the 10th years of disease, sympathicotonia becomes replaced by vagotonia against decrease of vegetative regulation and significant increase in vegetative nervous system lability. **Conclusion.** In whole, increase of activity of parasympathetic part of vegetative nervous system, decrease of vegetative regulation combined with increased vegetative nervous system lability is considerably associated with decrease in number of cases of gallbladder dysfunction and increase of incidences of both acalculous and calculous chronic cholecystitis, which denotes influence of the factors above on the risk of developing various gallbladder diseases for patients suffering from 2nd type diabetes mellitus.

Key words: 2nd type diabetes mellitus, gallbladder diseases, vegetative nervous system.

Введение

В настоящее время повышенный риск развития различных заболеваний билиарной системы у больных сахарным диабетом второго типа (СД2) доказан многочисленными исследованиями [1, 2]. Рассматривая механизм формирования билиарной патологии на фоне СД2, особо следует остановиться на автономной диабетической нейропатии, частота выявления которой в данной категории больных варьирует от 10% до 100%, с учетом используемых методов диагностики [3–7]. В то же время вегетативные нарушения имеют важное значение в генезе билиарной патологии. В частности, повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) приводит к застою желчи, способствует формированию воспалительного процесса и дальнейшему развитию дистрофических изменений стенки пузыря. Это приводит к еще большему понижению его сократительной способности вплоть до атонии, на фоне которой риск формирования конкрементов существенно возрастает. Имеются также данные, что при патологии билиарной системы наблюдается повышенная активность парасимпатического отдела на фоне относительной астенизации симпатического отдела ВНС [8]. Однако, клинко-диагностические параллели формирования различных заболеваний билиарного тракта у больных СД2 и развития автономной диабетической нейропатии в динамике изучены недостаточно и требуют дальнейшего анализа.

Цель исследования: изучить клинко-диагностические параллели в динамике формирования автономной диабетической нейропатии и заболеваний желчного пузыря (ЖП) у больных СД2.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделений эндокринологии и гастроэнтерологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Проведено обследование 256 пациентов с верифицированным диагнозом СД2 в возрасте 42–67 лет (средний возраст $53,2 \pm 2,7$ лет), в том числе 111 мужчин и 145 женщин. Длительность заболевания СД2 составила в среднем $8,4 \pm 3,4$ года. Для подтверждения заболеваний желчевыводящей системы использовались клинические и ультразвуковые методы исследования [9, 10]. Дисфункция ЖП была зарегистрирована у 26 больных СД2, что составило 10,2%, хронический бескаменный холецистит – у 32,0% больных (82 человека). В 96 случаях (37,5%) обнаруживалась желчнокаменная болезнь с развитием хронического калькулезного холецистита и у 52 больных СД2 заболеваний билиарного тракта не наблюдалось.

На момент обследования у 72% больных с СД2 отсутствовали целевые показатели углеводного обмена (уровень $HbA1c$ $8,4 \pm 0,2\%$), целевые показатели углеводного обмена имели 28% обследованных ($HbA1c$ $7,1 \pm 0,1\%$). 117 (45,7%) пациентов с СД2 находились на комбинированной сахароснижающей терапии (различные комбинации таблетированных сахароснижающих средств с базальным инсулином); 82 (32,0%) пациента находились на терапии таблетированными сахароснижающими средствами, а у 57 (22,3%) пациентов была инсулинотерапия. Вегетативную реактивность оценивали в ходе давления на рефлексогенные зоны: глазосердечный, синокардиальный и со-

лярный рефлекс. Анализ ЧСС осуществляли с помощью комплекса «РЕАКОР» производства НПКС «Медиком МТД» (г. Таганрог). Для оценки состояния вегетативного обеспечения деятельности применяли ортоклиностатическую пробу. Тонус вегетативной нервной системы оценивали с помощью таблицы А.М. Вейна (2003) [11]. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета программ Statistica-6.0 (Stat Soft Inc. США). Оценивали среднюю величину (M), стандартную ошибку (m). Достоверность различий анализировали по Стьюденту и принимали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализируя представленные в таблице 1 данные, можно отметить, что в дебюте СД2 вегетативные показатели статистически значимо не отличались от значений в контрольной группе. Активность симпатического отдела ВНС составила $18,0 \pm 1,0\%$, парасимпатического – $17,4 \pm 0,8\%$, глазосердечный рефлекс – $3,6 \pm 0,8$ ед, ортостатический индекс лабильности – $3,2 \pm 0,5$ ед при значениях в группе контроля $16,3 \pm 0,8\%$, $20,4 \pm 0,9\%$, $3,6 \pm 0,4$ ед и $2,6 \pm 0,8$ ед соответственно ($p < 0,05$). В ходе увеличения длительности СД2 отмечается четкая тенденция к снижению активности симпатического отдела ВНС и повышению парасимпатического. Однако в первые три года существования СД2 наблюдалась обратная реакция – симпатическая активность возрастала с $18,6 \pm 1,0\%$ до $26,1 \pm 1,0\%$, а парасимпатическая снижалась с $17,4 \pm 0,8\%$ до $12,3 \pm 0,6\%$. Со стороны реактивности ВНС обнаруживалась следующая динамика. В дебюте заболевания выраженность глазосердечного рефлекса составляла $3,9 \pm 0,8$ ед, через 2–3 года возрастала до $5,5 \pm 1,1$ ед и при длительности заболевания 10 лет снижалась до $1,8 \pm 0,6$ ед. Аналогичные изменения регистрировались со стороны синокардиального рефлекса. Соляренный рефлекс практически не зависел от длительности СД2 и составил в среднем $3,4 \pm 1,2$ ед. Показатели вегетативного обеспечения деятельности изменялись следующим образом. Величина ортостатического ускорения достоверно повышалась в первые 2–5 лет существования СД2 с $11,6 \pm 0,8$ ед до $22,4 \pm 0,6$ ед, а затем снижалась до $10,4 \pm 0,4$ ед после 10 лет болезни. Ортоклиностатическая разница по мере увеличения длительности СД2 снижалась практически пропорционально длительности заболевания в среднем на 4,4% в год.

Наиболее значимые изменения наблюдались со стороны лабильности вегетативной нервной системы. В дебюте СД2 ортостатический индекс лабильности не превышал значения в контрольной группе и составил $3,2 \pm 0,5$ ед, после четырех лет болезни был равен $4,8 \pm 0,6$ ед и при стаже заболевания >10 лет возрастал до $5,1 \pm 0,9$ ед ($p < 0,05$). Клиностатический индекс лабильности возрастал более существенно с $4,8 \pm 0,6$ ед в дебюте до $7,1 \pm 0,8$ ед после 10 лет болезни.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что в первые три года наличия СД2 у больных отмечается повышение активности симпатического отдела ВНС и снижение активности парасимпатического. Однако после трех лет болезни отмечается обратная тенденция: симпатическая активность ВНС снижается, а парасимпатическая – возрастает. Аналогичная динамика отмечается со стороны реактивности ВНС. В частности, глазосердечный реф-

лекс в первые три года болезни СД2 возрастает с $3,6 \pm 0,8$ ед в дебюте до $5,5 \pm 1,1$ ед через три года, а затем снижается до $1,8 \pm 0,6$ ед к десятому году наблюдения. Как следует из таблицы 1, у больных СД2 на ранних стадиях болезни вегетативное обеспечение деятельности существенно возрастает, а затем снижается, в то время лабильность вегетативной нервной системы возрастает пропорционально длительности заболевания.

При анализе соотношений между наличием различных заболеваний билиарного тракта у больных СД2 и состоянием ВНС были получены данные, представленные в таблице 2.

Анализ представленных в таблице данных показывает, что для больных СД2 с наличием дисфункции ЖП характерна симпатикотония с высокой реактивностью ВНС на фоне умеренных значений показателя лабильности. Хронический бескаменный холецистит в значительной мере

ассоциирован с симпатикотонией, повышенной реактивностью ВНС и умеренной ее лабильностью. При хроническом калькулезном холецистите наблюдается умеренная ваготония с выраженной лабильностью ВНС при нормальных значениях реактивности. Так, в указанной группе активность парасимпатического отдела ВНС составила $26,6 \pm 1,3\%$, глазосердечный рефлекс был равен $4,4 \pm 0,6$ ед, ортостатический индекс лабильности составил $9,3 \pm 0,3$ ед, а клиностатический $7,7 \pm 0,6$ ед ($p < 0,05$).

Суммируя полученные данные о соотношениях в динамике формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний билиарного тракта у больных СД2, их можно отобразить в виде таблицы 3.

Как следует из таблицы, для больных СД2 в первые три года болезни характерна симпатикотония, повышенная реактивность ВНС при значениях вегетативного обеспечения и вегетативной лабильности в пределах нормы. Ука-

ТАБЛИЦА 1.
Динамика показателей автономной нервной системы при увеличении длительности СД2

Анализируемые показатели	Контрольная группа	Длительность сахарного диабета 2 типа						
		дебют, n=38	1 год, n=29	2–3 года, n=42	4–5 лет, n=40	6–7 лет, n=26	8–9 лет, n=38	>10 лет, n=43
Вегетативный тонус								
- активность симпатического отдела	$16,3 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,0$	$26,3 \pm 0,9^*$	$26,1 \pm 1,0^*$	$20,3 \pm 1,1$	$19,7 \pm 1,6$	$16,4 \pm 0,8$	$16,3 \pm 0,8$
- активность парасимпатического отдела	$20,4 \pm 0,6$	$17,4 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,6^*$	$18,9 \pm 0,7$	$22,4 \pm 0,8^*$	$24,4 \pm 0,9^*$	$25,6 \pm 0,9^*$
Вегетативная реактивность								
- глазосердечный рефлекс, ед	$3,8 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,8^*$	$5,5 \pm 1,1^*$	$3,6 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,6^*$	$1,8 \pm 0,6^*$
- синокардиальный рефлекс, ед	$3,6 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,6^*$	$5,1 \pm 0,8^*$	$4,3 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,5$
- соляный рефлекс, ед	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,4$
Вегетативное обеспечение деятельности								
- ортостатическое ускорение, ед	$12,3 \pm 0,6$	$11,6 \pm 0,8$	$20,6 \pm 0,5$	$22,4 \pm 0,6^*$	$18,9 \pm 0,6^*$	$15,3 \pm 0,8$	$14,3 \pm 1,2$	$10,4 \pm 0,4$
- ортостатический индекс лабильности, ед	$3,4 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,8^*$	$4,8 \pm 0,6^*$	$4,8 \pm 0,8^*$	$5,2 \pm 0,6^*$	$5,1 \pm 0,9^*$
- клиностатическое замедление, ед	$2,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,0$	$3,1 \pm 0,7$
- ортостатическая разница, ед	$5,8 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,8^*$	$6,4 \pm 0,4^*$	$5,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,4^*$
- клиностатический индекс лабильности, ед	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,5^*$	$6,1 \pm 0,4^*$	$6,7 \pm 0,5^*$	$7,1 \pm 0,8^*$

Примечание: * – достоверность различий с дебютом заболевания, $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2.
Показатели вегетативного статуса у больных СД2 при наличии различных заболеваний желчного пузыря

Анализируемые показатели вегетативной нервной системы	Заболевания желчного пузыря			
	Нет (n=52)	Дисфункция желчного пузыря (n=26)	Бескаменный холецистит (n=82)	Калькулезный холецистит (n=96)
Вегетативный тонус				
- активность симпатического отдела ВНС	$18,6 \pm 1,0$	$26,3 \pm 0,9^*$	$28,1 \pm 1,2^*$	$16,8 \pm 2,1$
- активность парасимпатического отдела ВНС (%)	$19,4 \pm 0,8$	$20,8 \pm 1,6$	$21,9 \pm 0,8$	$26,6 \pm 1,3^*$
Вегетативная реактивность				
- глазосердечный рефлекс, ед	$3,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,6^*$	$6,1 \pm 0,7^*$	$4,4 \pm 0,6$
- синокардиальный рефлекс, ед	$3,4 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8^*$	$5,8 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,8$
- соляный рефлекс, ед	$3,1 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,6^*$	$4,9 \pm 1,3^*$	$3,4 \pm 0,6$
Вегетативное обеспечение деятельности				
- ортостатическое ускорение, ед	$13,6 \pm 1,4$	$28,9 \pm 0,6^*$	$24,2 \pm 0,8^*$	$16,3 \pm 0,7$
- ортостатический индекс лабильности, ед	$3,6 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,3^*$
- клиностатическое замедление, ед	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,8$	$3,8 \pm 1,6^*$	$3,6 \pm 0,9$
- ортостатическая разница, ед	$5,4 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,6^*$
- клиностатический индекс лабильности, ед	$4,9 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,8^*$	$7,7 \pm 0,6^*$

Примечание: * – достоверность различий с первой группой, $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3.
Соотношение вегетативного статуса больных СД2 с учетом длительности заболевания с наличием различной билиарной патологии

Анализируемые показатели вегетативной нервной системы	Заболевания желче-водящей системы			Длительность СД2 (лет)		
	Дисфункция желчевыводящих путей	Бескаменный холецистит	Калькулезный холецистит	< 3	от 3 до 7	> 7
Ваготония		+	+		+	+
Симпатикотония	+			+		
Эйтония						
Вегетативная реактивность						
- в пределах нормы		+			+	
- снижена			+			+
- повышена	+			+		
Вегетативное обеспечение деятельности						
- в пределах нормы	+			+	+	
- снижена			+			+
- повышена						
Вегетативная лабильность						
- в пределах нормы;	+			+	+	
- снижена						
- повышена			+			+

Примечание: * – знак + указывает на наличие данного признака с достоверностью $p < 0,05$.

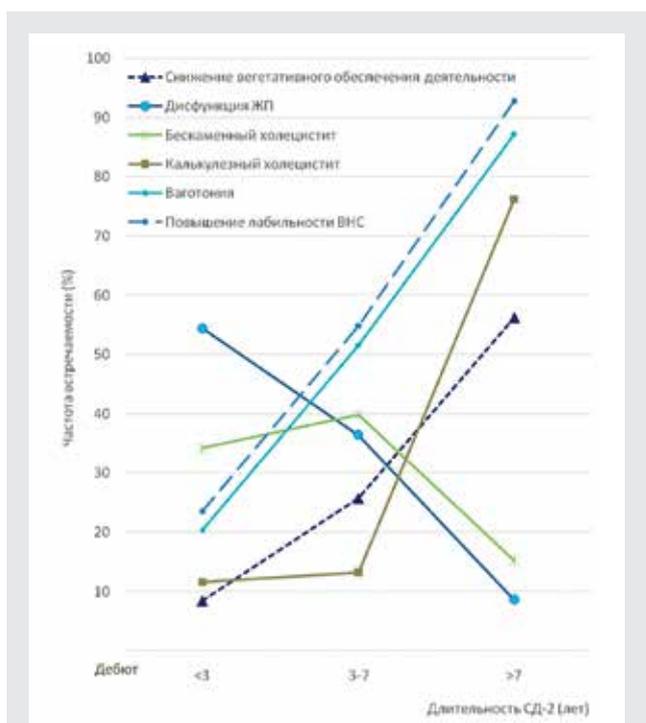


РИС.
Соотношение частоты встречаемости заболеваний желчного пузыря и изменений вегетативного статуса у больных СД2 с учетом длительности заболевания.

занные особенности вегетативного статуса характерны и для больных с дисфункцией ЖП.

В период болезни от 3 до 7 лет к особенностям вегетативного статуса у больных СД2 следует отнести ваготонию, нормальные значения реактивности, обеспечения деятельности и лабильности ВНС, что характерно для наличия хронического бескаменного холецистита.

С учетом изложенного можно констатировать, что прогрессирование тяжести билиарной патологии у больных СД2 идет пропорционально нарастанию ваготонии, снижению вегетативного обеспечения деятельности и повышения лабильности ВНС. Наиболее наглядно данное положение иллюстрирует рисунок.

Как следует из представленного рисунка, дисфункция ЖП в первые три года существования СД2 типа регистрировалась в 54,4%, бескаменный холецистит у 34,2% больных и калькулезный – в 11,6% случаев. После семи лет существования СД2 ситуация резко меняется и частота встречаемости дисфункции ЖП снижается на 45,8%, в то время как калькулезного холецистита возрастает на 64,6%. Указанная динамика происходит параллельно увеличению частоты встречаемости ваготонии на 69,2%, повышенной лабильности ВНС на 73,1% и снижения обеспечения деятельности на 49,7%, что подтверждает участие прогрессирования диабетической автономной нейропатии в формировании билиарной патологии у больных СД2.

Выводы

1. В первые три года после манифестации СД2 на фоне развития автономной диабетической нейропатии наблюдается преимущественно поражение парасимпатической иннервации, что приводит к преобладанию симпатикотонии и повышению реактивности ВНС на фоне нормальных показателей вегетативного обеспечения деятельности.

2. В период с 3 по 10 год болезни на фоне снижения вегетативного обеспечения деятельности и существенного повышения лабильности ВНС отмечается незначительное преобладание ваготонии, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании нейропатии и распространения патологического процесса на все отделы ВНС.

3. Повышение активности парасимпатического отдела ВНС, снижение вегетативного обеспечения в сочетании с повышением лабильности в значительной мере ассоциировано с уменьшением числа случаев дисфункции желчного пузыря и ростом частоты встречаемости хронического холецистита, как бескаменного, так и калькулезного, что указывает на влияние данных факторов на риск развития различной билиарной патологии у больных СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова М. Л., Трусов В.В. Билиарная патология у больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее коррекции с применением курортных факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011. № 3. С. 15-18.
Danilova M. L., Trusov V.V. Biliarnaya patologiya u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa i puti ee korrektsii s primeneniem kurortnykh faktorov. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. 2011. № 3. S. 15-18.
2. Liu C.M., Li C.Y., Chen C.C. et al. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. World J. Gastroenterol. 2012. № 18. P. 1652-1659.

3. Аметов А.С., Прудникова М.А. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 131-162.

Ametov A.S., Prudnikova M.A. Sakharnyj diabet 2-go tipa. Problemy i resheniya. M.: GEHOTAR-Media, 2016. S. 131-162.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. № 1. С. 3-24.

Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyj diabet: ostrye i khronicheskie oslozheniya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. № 1. S. 3-24.

5. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.

Tkacheva O.N., Vertkin A.L. Diabeticheskaya avtonomnaya nejropatiya. M.: GEHOTAR-Media, 2009. 176 s.

6. Chhabra A., Grover S., Vij A. et al. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. IJMDS. 2013. № 2 (1). P. 7-15. www.ijmids.org

7. Wen Wang M.M., Nianfeng Li M.D. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. Saudi Med. J. 2014. № 35 (9). P. 1005-1012.

8. Gaur C., Mathur A., Agarwal A. et al. Diabetic autonomic neuropathy causing gallbladder dysfunction. J. Assoc. Physicians India. 2000. № 48 (6). P. 603-605.

9. Ивашкин В.Т. (ред.) Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.

Ivashkin V.T. (red) Gastroehnterologiya. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEHOTAR-Media, 2008. 208 s.

10. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. М. 2016. 17 с.

Ivashkin V.T. Rekomendatsii Rossijskoj gastroehnterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu zhyolchnokamennoj bolezni. M. 2016. 17 s.

11. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 749 с.

Vejn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. Vegetativnye rasstrojstva: Klinika, diagnostika, lechenie. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. 749 s.



ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Стельмах¹, В.К. Козлов^{1,2,3,4}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург,

²ФГБН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. В. Новгород;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Синдром внутрипеченочного холестаза (ВПХ), развивающийся при поражениях печени различной этиологии, привлекает внимание гепатологов вследствие неуклонного роста заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП), индуцированными алкоголем, гепатотропными вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена [1, 3, 13], риском более быстрой прогрессии и формирования продвинутых стадий фиброобразования, снижением эффективности препаратов этиотропной направленности [6, 9]. Под ВПХ понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, когда имеется повреждение на любом участке от базолатеральной мембраны гепатоцита до Фатерова соска различными факторами (токсическими, лекарственными, инфекционными, генетическими, аутоиммунными, метаболическими и др.), нарушающими работу мембранных транспортеров [2, 10, 11, 28–30]. ВПХ может быть обусловлен нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии или являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков (интралобулярных каналикул или экстралобулярных желчных протоков) или же быть их сочетанием [6, 32].

Образование желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (желчных кислот, других органических и неорганических ионов), перенос их через синусоидальную мембрану, внутри клетки, далее через канальцевую мембрану в желчный капилляр (рис.). Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе Na⁺, K⁺-АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов и др.). Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется

цитозольными протеинами (3-а-гидроксистероиддегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза и др.) [4]. При хронических диффузных заболеваниях печени в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na⁺-K⁺-АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи; уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.) [26, 27, 34], которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит в конечном итоге способствует развитию цитолиза гепатоцитов при

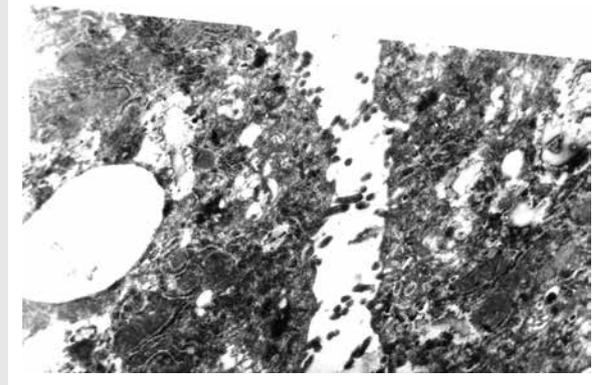


РИС.

Билиарный полюс гепатоцитов. Жировые включения в цитоплазме. ХГС (ИГА 8 F2).

Электронная микроскопия. Увеличение x 16000.

Электронная микроскопия гепатобиоптатов выполнялась в отделении электронной микроскопии СЗГМУ им. И.И. Мечникова при участии В.Ф. Ивановой.

холестазах любого генеза [25]. Недостаток специфических компонентов желчи, вызываемый дисфункцией белково-переносчиков, раскрывает токсический потенциал других компонентов желчи [35].

Клинические проявления ВПХ не зависят от этиологии и механизмов развития. Ведущим клиническим проявлением заболевания является кожный зуд с различной выраженностью. В развернутой стадии заболевания зуд становится мучительным, нарастают явления интоксикации. Считается, что кожный зуд обусловлен веществами, в норме экскретируемыми в желчь. Диагностируется холестатический синдром повышением уровней γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, в ряде случаев повышением концентрации общего и конъюгированного билирубина, изменением липидного спектра сыворотки крови. Гиперхолестеринемия у больных с ВПХ приводит к образованию ксантом и ксантелазм, которые нередко обнаруживаются при проведении объективного осмотра пациента. Тщательный анализ жалоб, данных анамнеза, проведение дифференциальной диагностики позволяет установить этиологию ВПХ, который охватывает широкий спектр хронических заболеваний печени [5].

Лечение ВПХ при ХЗП состоит в воздействии на причинный фактор, а также основные патогенетические механизмы для восстановления нарушенных механизмов транспорта желчи. В случае отсутствия разрешения холестаза при ХЗП, через 3–5 лет формируется цирроз печени с прогрессированием портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии [33]. При ХЗП, сопровождающихся развитием гепатоцеллюлярного и/или каналикулярного холестаза, в механизмах которого ведущая роль принадлежит: снижению текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени; ингибированию Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины); нарушению целостности цитоскелета, включая каналулы с блокадой внутриклеточного и каналикулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических гепатитах и циррозах печени различного генеза в ряде случаев положительный клинический эффект достигается при терапии комплексным метионин- и сукцинат-содержащим препаратом (Ремаксол® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург)), восстанавливающим митохондриальную мембрану и окислительное фосфорилирование, корригирующим тканевую гипоксию, а так же модифицирующим клеточный обмен и оказывающим гепатопротективное действие [16, 18], препарат эффективен в особенности в условиях гипоксии, дезэнергизации (дефицит выработки и утилизации АТФ) гепатоцитов, повреждения клеточных мембран (цитоплазматических и митохондриальных), активации свободно-радикального окисления и угнетения антиоксидантной защиты при ХЗП [8, 12, 20, 31]. Ремаксол® - многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, состоит из естественных метаболитов (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин), оказывает антиоксидантное, антигипоксантадное, гепатотропное действие, стимулирует синтез эндогенного адеметионина, повышает показатели системы глутатиона, усиливает регенеративные процессы в печени [7, 15, 22, 24].

Согласно опубликованным данным, клинические эффекты препарата Ремаксол® при гепатопатиях различного генеза превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: сопровождаются восстановлением функционального состояния печени (по уменьшению выраженности синдромов холестаза, цитолиза, восстановлению синтетической функции печени), нормализацией липидного и пигментного обменов, повышением качества жизни пациентов (редукции астеновегетативного, диспепсического синдромов). Установлен выраженный антихолестатический эффект препарата «Ремаксол®» при хронических гепатитах различной этиологии (стеатогепатите неалкогольного, алкогольного генеза, хронических вирусных гепатитах В, С, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, перекрестном аутоиммунном синдроме), сопровождающихся развитием синдрома внутрипеченочного холестаза [14, 16-21, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу. Украинский терапевтический журнал. 2005. № 3. С. 4-22.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО Изд. Дом «Вести», 2005. 586 с.
3. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 6. С. 2-6.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Холестатические заболевания печени: современные подходы к диагностике и лечению. Новости медицины и фармации. 2006. № 5. С. 25-26.
5. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. М. 2013. 39 с.
6. Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. № 7 (3). С. 25-29.
7. Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Суханов Д.С., Саватеева Т.Н. и др. Ремаксол – препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 1. С. 32-35.
8. Козлов В.К. Сепсис: Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2008. 295 с.
9. Минушкин О.Н. Лечение основных проявлений болезней печени. Клиническая фармакология и терапия. 1996. № 1. С. 4-8.
10. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. С. 122-131.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
12. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2011. С. 241-269.
13. Решетняк В.И. Механизм развития внутрипеченочного холестаза и лечение больных первичным билиарным циррозом печени: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 1996. 280 с.
14. Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю. и др. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования). Фундаментал. исслед. 2011. № 3. С. 131-142.
15. Смирнова Н.Г., Чефу С.Г., Коваленко А.Л., Грашин Р.А. и др. Состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при экспериментальном холестазе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 3. С. 50-55.
16. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксол при хронических поражениях печени. Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 62-66.

17. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов, включения ремаксола в терапию хронических поражений печени. *Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова*. 2009. № 2. С. 112-116.
18. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений. *Клин. мед.* 2012. № 6. С. 66-70.
19. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Терапевтический архив*. 2011. № 2. С. 67-71.
20. Стельмах В.В., Козлов В.К., Самусенко И.А. Морфофункциональное состояние резидентных макрофагов печени при хронических вирусных гепатитах – точка приложения сукцинат-содержащих препаратов. *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*. 2017. № 40 (4). С. 62-68.
21. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинат-содержащими препаратами. *Рос. мед. журнал*. 2012. № 6. С. 22-25.
22. Суханов Д.С., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011. № 10. С. 34-38.
23. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2007; 3: 22-26, Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспер. и клин. фармакол.* 2009. № 4. С. 61-64.
24. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами отравлений этанолом. *Журн. неврол. и психиатр.* 2012. № 1. С. 45-48.
25. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутривенный холестаз – от патогенеза к лечению. *Практикующий врач*. 1998. № 13 (2). С. 20-24.
26. Bianci G., Bugianesi E., Ronchi M. et al. Glutathione kinetics in normal man and in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997. Vol. 26. № 3. P. 606-613.
27. Bohan A. and Boyer J.L. Mechanisms of hepatic transport of drugs: implications for cholestatic drug reactions. *Semin. Liver Dis.* 2002. № 22. P. 123-136.
28. Catalino F., Scarponi S., Cesa F. et al. Efficacy and safety of intravenous S-denosyl-L-Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4. Suppl. 4. P. 78-82.
29. Karlsen T., Schrumph E., Boberg K.M. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010. № 24. P. 655-666.
30. Leushner M., Maier K.-M., Schlichting J. et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999. Vol. 117. P. 918-925.
31. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.G. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010. № 52. P. 303-312.
32. Russman S., Jetter A., Kullak-Ublic G.A. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010. № 52. P. 748-761.
33. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, 10th Blackwell Sci. Publications. Oxford. 1997. P. 217-238.
34. Suchy F.J. and Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. № 43. Suppl. 1. P. 10-16.
35. Trauner M., Fickert P., Halilbasic E., Moustafa T. Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases. *Wien Klin Wochenschr.* 2008. № 158. P. 542-548.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГРИНТЕРОЛ» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ

Т.А. Колесова, О.В. Викулова, И.А. Калужских, И.Г. Кулагина, Т.О. Астафьева, СОКБ им. В.Д. Середавина, отделение гастроэнтерологии, г. Самара

Первичный билиарный цирроз – холестатическое заболевание печени, остается актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, так как не до конца изучена этиология и патогенез заболевания. При этом, учитывая рост аутоиммунных заболеваний в мире, растет заболеваемость первичным билиарным циррозом. Данная тенденция прослеживается и в России, и в Самарской области. Так в 2016 г. в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина было пролечено 56 больных с первичным билиарным циррозом. Актуальность данной проблемы заключается еще и в том, что в основном этим заболеванием болеют лица трудоспособного возраста, которые длительное время наблюдаются и лечатся у врачей других специальностей – дерматологов, аллергологов, терапевтов, быстро утрачивают трудоспособность и инвалидизируются, а порой заболевание диагностируется и в терминальной стадии, что приводит к летальному исходу. В таких случаях основным методом лечения является трансплантация печени, которая, к сожалению, не имеет в России широкого распространения. Поэтому необходима своевременная диагностика и назначение пациентам адекватного лечения.

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата Гринтерол в лечении больных с первичным билиарным циррозом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 15 больных, все женщины, средний возраст 46,3±5,2 года. В основном это социально адаптированные женщины, трудоспособного возраста, находившиеся на момент диагностирования заболевания в климактерическом периоде. Основными жалобами больных были: кожный зуд, гиперпигментация кожи, желтуха, образование бляшек на веках (ксантелазмы), ксантомы на внутренней поверхности ладоней, сухость кожи, выраженная слабость и недомогание. При оценке клинических симптомов все 15 больных (100%) отмечали кожный зуд, различной степени интенсивности, сухость кожи, желтушность кожных покровов и склер, слабость, недомогание; тяжесть и распирание в правом подреберье отмечали 11 больных (73%). При объективном исследовании у 10 больных (67%) – ксантелазмы на веках, у 4 больных – ксантомы на внутренней поверхности ладоней (26%). При пальпации и перкуссии гепатоспленомегалия выявлена у

15 больных (100%). Все (100%) обследованы клинически, лабораторно, инструментально, пункционная биопсия печени выполнена 8 больным (53%).

Всем больным проведены общеклинические, биохимические, иммунологические методы диагностики. Исключены хронические вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, онкопатология. Больным проведено ультразвуковое исследование брюшной полости, эндоскопическое исследование, компьютерная томография брюшной полости.

При исследовании лабораторных данных выявлены: повышение уровня ЩФ более 5 N, ГТПП более 8 N у 100%, повышение общего билирубина более 3 N, повышение АлАТ, АсАТ не более 5 N. При исследовании АМА – выявлено повышение диагностического титра (1 : 40) у 15 больных. Диагноз ПБЦ был верифицирован. При пункционной биопсии печени было выявлено поражение септальных или междольковых желчных протоков, клеточная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация желчных канальцев, деструктивный холангит, фиброзные септы.

Всем больным назначена терапия Гринтеролом (250 мг в капсуле) 15 мг/кг веса (в среднем от 4 до 5 капсул в сутки). Все больные строго соблюдали комплаенс лечения. Наблюдение

проводилось каждые четыре недели, которое включало: осмотр, оценку общеклинических и биохимических показателей крови.

Результаты исследования

На фоне проводимого лечения все больные отметили улучшение самочувствия – уменьшение желтухи, уменьшение кожного зуда у 12 больных (80%) улучшение качества жизни – повышение физической активности и трудоспособности, Побочных реакций на препарат отмечено не было. Переносимость препарата была хорошая. По результатам мониторинга биохимических показателей выявлена значительная положительная динамика – стойкое снижение показателей ЩФ, ГТПП, билирубина. Лишь у двух больных значительной динамики в снижении показателей щелочной фосфатазы и ГТПП не выявлено, ввиду прогрессии заболевания.

Выводы

Препарат УДХК – Гринтерол – гепатопротекторное средство, является препаратом выбора для лечения пациентов с первичным билиарным циррозом. Длительный (пожизненный) прием препарата уменьшает клинические симптомы, улучшает качество жизни, снижает показатели холестаза и цитолиза и способствует увеличению продолжительности жизни больных.



БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ: ОСОБЕННОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Н.В. Авдеева

к. м. н., врач-гастроэнтеролог, клиника «Александрия», г. Н. Новгород

Из истории фаготерапии. История бактериофагов насчитывает уже более сотни лет. Несмотря на то, что точкой отсчета истории исследования бактериофагов считается 1915 г., когда английский микробиолог Фредерик Туорт описал агент, проходящий через бактериальный фильтр и вызывающий лизис стафилококков. Тем не менее, в литературе есть данные, что в 1896 г. бактериолог Эрнест Ханкин исследовал водные образцы из рек Индии и обнаружил их антимикробную активность. Эти препараты, предварительно пропущенные через бактериальные фильтры, ингибировали рост культуры холерного вибриона. А в 1898 г. российский микробиолог и эпидемиолог Николай Федорович Гамалея наблюдал растворение культуры возбудителя сибирской язвы под действием фильтрата этого микроорганизма и назвал фильтрат бактериолизинном. Последующие исследования французского бактериолога Феликса Д'Эрелля позволили интерпретировать предыдущие исследования – именно он ввел в обиход название «бактериофаги», охарактеризовав их как размножающиеся в бактериях вирусы. Д'Эрелль обнаружил феномен литического действия фильтрата испражнений переболевшего дизентерией пациента, что выражалось в просветлении бульонной культуры и образовании «стерильных пятен» на агаровой культуре возбудителя. Он назвал это явление бактериофагией, а в 1919 г. впервые применяет фаговый препарат для лечения дизентерии у детей. В своей книге «Бактериофаги» (1922 г.) Д'Эрелль описывает природу фага и методы его выделения. Вся его дальнейшая деятельность была посвящена изучению бактериофагов, их использованию в лечении инфекционных заболеваний [2, 7].

С начала 1940-х гг. фаговая терапия начинает применяться в США и странах Европы. Но результаты оказались противоречивы и с появлением антибиотиков, быстро решающих проблему инфекционных заболеваний бактериофаги на Западе были забыты на много лет. Исследования фагов продолжались только в СССР, Польше и Чехословакии. Самым крупным производителем препаратов бактериофагов является на тот момент Тбилисский НИИ вакцин и сывороток им. Г. Элиавы. С 1980г. на его базе, а затем в России – Уфа, Хабаровск, Горький (Нижний Новгород) производятся лекарственные средства на основе бактериофагов. В 70-х годах, на базе Горьковского НИИ эпидемиологии и микробиологии, под руководством д. м. н., профессора Ирины Николаевны Блохиной уделяется большое внимание вопросам фаготерапии: начата разработка поливалентных фагов, создается – колипротейный фаг, в городе успешно работает крупнейшее производство бактериофагов. В настоящее время ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России – единственный производитель лекарственных фаговых препаратов. В его составе девять производственных площадок – Москва, Нижний Новгород, Пермь, Уфа, Томск, Иркутск, Ставрополь, Омск, Махачкала, на трех из которых (в Уфе с 1939 г., в Горьком с 1941 г., в Перми с 1995 г.) успешно работает производство как моно-, так и поликомпонентных бактериофагов. На сегодняшний момент в отечественном практическом здравоохранении накоплен большой опыт использования фагов для терапии различных бактериальных инфекций (респираторного тракта – пневмонии, бронхиты, синуситы, отиты; пищеварительной системы – кишечные инфекции, дисбиотические состояния на фоне гастроэнтерологических

и аллергических заболеваний, заболеваний мочеполовой системы, при хирургических инфекциях и др.) [1, 3, 5, 6, 8].

В последние годы интерес к применению бактериофагов вырос с новой силой. Если с 1967 до 2000 г. это были единичные публикации не более 20 за каждое пятилетие, то начиная с 2001 г. появляется все больше публикаций на тему фаготерапии и за десятилетний период увеличивается к 2011 г. в 8 раз (Pirnay et al., 2012, Future Virology) (рис. 1).

Актуальность бактериофаготерапии определяется нарастанием резистентности к антибактериальным и противомикробным препаратам, которая становится одной из острейших медицинских и социальных проблем. В соответствии со стратегией предупреждения антибиотикорезистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (распоряжение от 25.09.2017 г. № 2045) приоритетной задачей становится разработка и внедрение биологических лекарственных препаратов, в том числе препаратов на основе бактериофагов, а также разработка регламентов применения бактериофагов в различных областях здравоохранения, усовершенствования методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний с использованием бактериофагов, введения БФ в отраслевые стандарты [9].

Особенности фаготерапии. В медицине для фаготерапии используются только исключительно вирулентные лизирующие фаги, что позволяет избежать переноса генной информации от одного бактериального хозяина другому [4, 7]. Рядом исследований показано, что пептидогликанлизирующий фермент бактериофагов (эндолизин) вызывает быстрый лизис соответствующих бактериальных клеток [6, 10, 11]. Перед началом терапии необходимо определение чувстви-

тельности к бактериофагам, учитывая особенность их специфического действия.

Самые распространенные способы фаготерапии – пероральный и местный (закапывания эндоназально и эндоаурально, аппликации, промывания плосостей или орошение раневых поверхностей). Ингаляционный путь применения бактериофагов с успехом использовался в нашей стране с 1974 г. при лечении острых пневмоний у детей [5].

Новый виток интереса к фаготерапии вызван преимуществами использования бактериофагов [7]:

- строгое селективное действие (фаги эффективны в т. ч. и при наличии биопленок);
- эффект саморегуляции (в отсутствии специфических бактерий удаляются из организма) и самовоспроизведения (бактериофаги действуют до момента полного исчезновения бактериальной инфекции);
- отсутствие влияния на естественную микрофлору;
- возможность применения у пациентов с аллергическими реакциями к антибактериальным препаратам и в случаях резистентности к ним;
- стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета при использовании (значимо при лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний);
- совместимость с любыми лекарственными средствами (кроме одновременного применения антисептиков);
- постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет сохранять актуальность при лечении бактериальных инфекций;
- безопасность применения у беременных и кормящих, у детей с первых дней жизни (в т. ч. недоношенных), что доказывает отсутствие токсических и тератогенных эффектов;
- способствует сокращению сроков лечения за счет быстрого действия и глубокого проникновения в очаг инфекции при пероральном приеме (фаговые частицы определялись в крови – через 1 час, в содержимом бронхов – через 1,5–2 часа, в моче – через 2 часа).

В большинстве случаев дисбиотических состояний сопровождают наличие хронических заболеваний органов пищеварения, хронических аллергических состояний, а также ситуации снижения местного и общего иммунитета. Большое значение имеет нарушение состояния микробной флоры кишечника у детей до трех лет. Вариабельность микробной флоры у детей данной возрастной группы может быть вызвана следующими факторами: частые ОРВИ, прорезывание зубов, введение новых продуктов питания, наличие пищевой аллергии, затяжной конъюгационной желтухи и дисфункций билиарного тракта [3]. При отсутствии клинических проявлений занимают выжидательную тактику, и только при появлении патогенной флоры, наличия ассоциации условно-патогенных микроорганизмов в высоком титре в сочетании с нарушениями стула, наличием болей в животе, повышенным газообразованием и нарушениях со стороны кожных покровов проводят коррекции выявленных нарушений кишечной микрофлоры. При наблюдении детей до года с наличием вторичных дисбиотических нарушений было выделено две группы: 1-я (21 человек) – с наличием чувствительности к препаратам бактериофагов (терапия фаговыми препаратами по чувствительности), 2-я (19 человек) – с резистентностью к бактериофагам (коррекция проводилась с использованием противомикробных

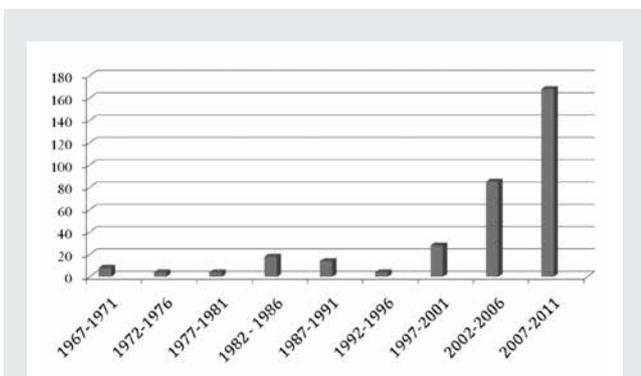


РИС. 1.
Количество статей, посвященных фаготерапии, в зарубежных журналах.

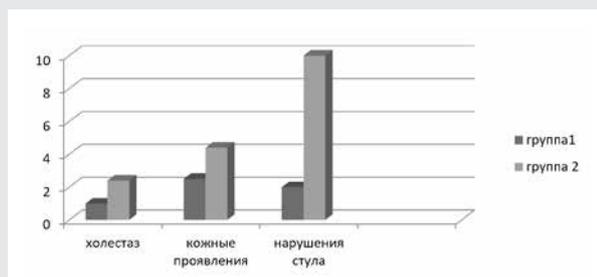


РИС. 2.
Динамика клинических проявлений у детей на фоне коррекции дисбиотических нарушений.

препаратов). Обращало на себя внимание, что у детей 1-й группы на фоне терапии реже отмечалось наличие холестатических нарушений по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости, реже беспокоила кожная симптоматика, на 4–5 дней быстрее происходила нормализация стула. Таким образом, применение фаготерапии имеет преимущества и может быть перспективным у данной категории пациентов (рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенштадт А.А. Использование бактериофагов в комплексной терапии острых бактериальных синуситов у детей с выявленной антибиотикорезистентностью. Российский медицинский журнал. 2015. № 18. С. 1106-1108.
2. Алешкин А.В. Бактериофаги в инфекционной патологии: прошлое, настоящее и будущее // Лекции по исследованию и применению бактериофагов. 2016. С. 11-51.
3. Бродина Н.С., Дмитриева М.Н., Логинова О.Г., Подборонов В.М. Изучение динамики микрофлоры кишечника под влиянием корригирующих препаратов. Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2015. № 7. Т. 1. С. 20-24.

4. Власов В.В., Морозова В.В., Бабкин И.В., Тикунова Н.В. Бактериофаги: 100 лет на службе человечеству. Наука из первых рук. 2016. № 4 (70). С. 40-49.
5. Гарсеванишвили Т.И. Некоторые методические аспекты применения ингаляции поливалентного бактериофага при лечении пневмонии раннего детского возраста. Педиатрия им. Сперанского. 1974. № 5. С. 65-66.
6. Зуева Л.П., Асланов Б.И., Акимкин В.Г. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике ИСМП. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1 (74). С. 1-7.
7. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение // под ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе; пер. с англ.; научн. ред. А.В. Летаров. М.: Научный мир, 2012. 640 с.
8. Свистушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. Российский медицинский журнал. 2014. № 26. С. 1-4.
9. Стратегия предупреждения антибиотикорезистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (распоряжение от 25.09.2017 № 2045).
10. Miroshnikov K.A., Chertkov O.V., Nazarov P.A., Mesyanzhinov V.V. Peptidoglycan lysing enzymes are perspective antimicrobial reagents. Biological Chemistry Reviews. 2006. № 46. P. 65-98.
11. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase. Science. 2001. № 294. P. 2170-2172.



УДК: 616.34-007.43-089.85.

Код специальности ВАК: 14.01.17

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРАСТОМАЛЬНЫХ ГРЫЖ

А.А. Янышев, А.В. Базаев, А.И. Абелевич, М.А. Лебедева,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Янышев Алексей Анатольевич – e-mail: lex565@yandex.ru

Дата поступления
02.02.2018

Введение. На современном этапе развития колоректальной хирургии существует тенденция к увеличению числа стомированных пациентов. Для пациента проблема ухода за стомой часто выходит на первое место. Парастомальная грыжа, как наиболее распространённое отдалённое осложнение кишечной стомы, затрудняя уход за стомой, негативно влияет на качество жизни, увеличивает риск других осложнений, является одной из основных причин, препятствующих полноценной реабилитации стомированных пациентов. Треть пациентов с парастомальной грыжей нуждаются в хирургическом лечении. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ данных 53 пациентов, прооперированных в хирургической клинике им. А.И. Кожевникова по поводу парастомальной грыжи в период с 2007 по 2017 год. **Результаты.** В периоде наблюдения (1–5 лет) у 9 пациентов после операций без использования сетчатого имплантата возник рецидив парастомальной грыжи или послеоперационная вентральная грыжа в области формирования стомы. В группе с использованием сетки, в том числе при транслокации стомы и абдоминопластики после внутрибрюшного закрытия стомы, рецидивов или случаев послеоперационной вентральной грыжи в месте формирования стомы выявлено не было. **Выводы.** Получены убедительные данные в пользу применения операций с использованием сетчатого эндопротеза в хирургическом лечении данной патологии.

Ключевые слова: парастомальная грыжа, лечение, колостома, илеостома, сетчатый эндопротез.

Introduction. At the present stage of development of colorectal surgery there is a tendency to increase the number of ostomy patients. For the patient, the problem of stoma care often comes first. Parastomal hernia, as the most common remote complication of the intestinal stoma, complicating the care of the stoma, negatively affects the quality of life, increases the risk of other complications, is one of the main reasons limiting the full rehabilitation of ostomy patients. More than a third of patients with parastomal hernia in need of surgical treatment. **Methods.** In the present work, a retrospective analysis of the data of 53 patients operated in the Surgical Clinic named after. A.I. Kozhevnikov about the parastomal hernia. **Results.** In the observation period of 1-5 years in 9 patients after surgery without the use of a mesh, a recurrence of parastomal hernia or postoperative ventral hernia in the area of stoma formation occurred. In the group with the use of a mesh, including stoma and abdominoplasty following the stoma closure, recurrence or cases of postoperative ventral hernia at the site of formation of the stoma, there was not observe. **Conclusions.** The convincing data in favor of the use of mesh in the surgical repair of this pathology was obtained

Key words: parastomal hernia, surgical repair, colostomy, ileostomy, mesh.

Введение

Неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком и воспалительными заболеваниями толстой кишки приводит к увеличению количества операций, заканчивающихся наложением кишечной стомы [1, 2]. Одним из наиболее часто встречающихся поздних парастомальных осложнений, препятствующих полноценной реабилитации пациентов является парастомальная грыжа. В соответствии с определением европейского общества герниологов парастомальная грыжа (ПСГ) – это выходжение органов брюшной полости в грыжевой мешок через отверстие в передней брюшной стенке, ранее созданное оперативным путём для формирования стомы [3]. К симптомам, которые вызывает ПСГ относят затруднение использования калоприёмников, боль, деформацию и асимметрию передней брюшной стенки в области стомы, особенно заметную при вертикальном положении тела, затруднение при опорожнении стомы, общее ухудшение качества жизни. Кроме того, как и в случае с любой другой вентральной грыжей возможно, развитие ущемления и странгуляции петель кишечника, возникновения кишечной непроходимости [4]. ПСГ может быть бессимптомной и обнаруживаться только при инструментальных методах исследования, таких как компьютерная томография [5]. Создание стомы само по себе является фактором риска развития ПСГ [6]. Другими факторами развития парастомальной грыжи являются возраст старше 75 лет, а также такая сопутствующая патология как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, диссеминация онкологического процесса. Инфекция в области стомы, нарушение послеоперационного режима, запор, рвота в раннем послеоперационном периоде также способствуют возникновению ПСГ [7]. Несмотря на совершенствование техники формирования кишечных стом, частота возникновения ПСГ оценивается в 28,3% при постоянных концевых илеостомах и 48% при постоянных концевых колоостомах [8]. В большинстве случаев ПСГ формируется в ближайшие два года после операции, однако возможность грыжеобразования сохраняется на протяжении всего послеоперационного периода и некоторые хирурги считают, что образование парастомальной грыжи неизбежно [9]. При этом, не менее 30 % пациентов требуют оперативного лечения [10].

Лучший способ лечения ПСГ это восстановление непрерывности кишки, путём ликвидации стомы, но очевидно, что это не всегда возможно. Способы хирургического лечения парастомальных грыж можно разделить на несколько категорий: операции без переноса стомы, операции с перемещением стомы, и операция с использованием сетчатого эндопротеза. Для последней категории операций разработаны методики как с использованием традиционного открытого, так и лапароскопического доступа [11].

Не существует рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих между собой различные виды операций, в следствии этого, литературные данные состоят главным образом из небольших серий исследований и следующих за ними мета анализ этих серий. Значительное количество способов оперативного лечения пара-

стомальной грыжи указывает на сложность проблемы и высокую вероятность рецидива заболевания [9].

Цель исследования: провести анализ результатов хирургического лечения парастомальных грыж, а также оценить эффективность новых методов оперативного вмешательства.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные 53 пациентов (30 женщин и 23 мужчин) в возрасте от 36 до 85 лет с парастомальной грыжей, которые были прооперированы в хирургической клинике им. А.И. Кожевникова в период с 2007 по 2017 год. У 44 пациентов стома была сформирована после радикальных операций по поводу рака прямой и сигмовидной кишки, у 4 пациентов по поводу неспецифического язвенного колита и болезни Крона, у 2 пациентов по поводу осложнений дивертикулярной болезни, у 3 пациентов по поводу травмы ободочной кишки.

По виду стомы пациенты распределены следующим образом: одностольная концевая колостома в 45 случаях, двустольная петлевая стома у 6 больных, двустольная илеостома – у 2 пациентов.

Имели место сочетания парастомальной грыжи с послеоперационной вентральной грыжей в области срединного послеоперационного рубца в двух случаях, с эвагинацией кишки несущей стому – в трех наблюдениях, с парастомальными свищами и стриктурой стомы – у двух больных соответственно. У четырех пациентов парастомальная грыжа была рецидивной.

Большинство пациентов имели сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет.

Все пациенты проходили тщательное обследование, включающее лабораторные анализы, ультразвуковое исследование, фиброколоноскопию, ирригографию и другие методы. При отсутствии признаков рецидива заболевания и противопоказаний проводили оперативное лечение. Кроме того, всем пациентам проводилась предоперационная подготовка кишечника, антибиотикопрофилактика и профилактика тромботических осложнений.

В ходе анализа использовались классификация парастомальных грыж по размеру, и классификация парастомальных грыж европейского общества герниологов (EHS). У пациентов преобладали средние и обширные парастомальные грыжи, что соответствует III типу по классификации EHS.

В процессе реконструкции стомы по поводу парастомальной грыжи выполнялись абдоминопластика местными тканями с оставлением стомы на прежнем месте, операции с транслокацией стомы, а также абдоминопластика с помощью сетчатого эндопротеза с расположением сетки в положении sublay и интраперитонеальном положении по Sugarbaker.

У 38 больных парастомальная грыжа была устранена после восстановления целостности кишки и ликвидации стомы. У большей части пациентов этой группы пластика дефекта мышечно-апоневротического слоя выполнялась местными тканями без натяжения при помощи узловых нерассасывающихся швов. У 12 пациентов данной группы при устранении грыжевого дефекта использовался

полипропиленовый сетчатый имплантат, расположенный между мышечно-апоневротическим слоем и брюшиной и фиксированный нерассасывающимися узловыми швами.

В случае постоянной стомы, осложненной парастомальной грыжей, при проведении абдоминопластики местными тканями выполнялись кожные полуовальные разрезы отступя 0,5–1,0 см от стомы. Мы отдавали предпочтение небольшому парастомальному доступу ввиду того, что он препятствует формированию дополнительных кожных складок в области вновь сформированной стомы. Затем из тканей передней брюшной стенки выделялся грыжевой мешок, идентифицировались грыжевые ворота. После вскрытия и резекции грыжевого мешка, его содержимое вправлялось в брюшную полость. Брюшина в области грыжевых ворот ушивалась непрерывным рассасывающимся швом полигликолид 3-0. Края дефекта мышечно-апоневротического слоя сопоставлялись при помощи узловых атравматических нерассасывающихся швов Prolen 2-0, при этом создавался новый стомальный канал пропускающий кончик кровоостанавливающего зажима, что, по нашему мнению, является профилактикой чрезмерного сужения последнего.

Операция транспозиции стомы выполнялась как с лапаротомией, так и без неё. В первом случае после лапаротомии идентифицировалась петля кишки несущая стому и грыжевые ворота. Затем стома иссекалась из тканей передней брюшной стенки. Следующим этапом кишку без натяжения выводили на контралатеральную сторону и формировали новую кишечную стому. В области дефекта тканей на месте ранее расположенной стомы брюшина отсепаровывалась от брюшной стенки, ушивалась непрерывным рассасывающимся швом, после чего на неё, под края дефекта, имплантировался полипропиленовый сетчатый эндопротез. Края мышечно-апоневротического слоя ушивались над сеткой непрерывным нерассасывающимся швом. При втором варианте транспозиция выполнялась через парастомальный доступ. После иссечения стомы кишка также без натяжения проводилась на сторону первичной стомы. Дефект тканей на месте ранее расположенной стомы ушивался послойно без натяжения.

При проведении абдоминопластики с использованием сетчатого эндопротеза у пациентов с постоянными концевыми колостомами в большинстве случаев использовался полипропиленовый сетчатый имплантат, расположенный в положении sublay. Используя парастомальный доступ после выделения и резецирования грыжевого мешка, мы проводили кишку несущую стому через круглое отверстие в сетке, а сам эндопротез располагали между мышечно-апоневротическим слоем и брюшной, фиксируя его нерассасывающимися узловыми швами.

У одного пациента с постоянной концевой колостомой осложненной средней парастомальной грыжей (тип III по EHS) выполнялась лапароскопическая IPOM пластика по Sugarbaker. Использовался композитный аллотрасплантат Covidien Parietex Composite Optimised. Сетка вводилась через троакар 10 мм и устанавливался так, что края имплантата находились не менее чем в 3 см от края дефекта передней брюшной стенки. Выполнялась фиксация герниостеплером с моделированием канала для стомированной кишки в виде туннеля.

Результаты и их обсуждение

Оценка результатов лечения проводилась по количеству рецидивов и характеру осложнений. Всего было прооперировано 53 пациента с парастомальной грыжей. При оценке результатов пациенты были разделены на две группы. Период наблюдения составил от 1 года до 5 лет.

Ретракции, перфорации, некроза стомированной кишки не было отмечено ни в одном наблюдении. Госпитальной летальности не было. Один пациент умер от генерализации онкологического процесса через два года.

В первой группе у 38 больных абдоминопластика выполнялась после восстановления непрерывности кишки, для чего у пациентов с одностольной концевой колостомой (30 больных) выполнялась лапаротомия. У пациентов с двустольной колостомой и илеостомой (8 больных) при восстановительной операции использовался парастомальный доступ. Заключительным этапом операции была пластика грыжевого дефекта, которая выполнялась с помощью сетчатых эндопротезов и местными тканями. В указанной группе у пяти пациентов после пластики грыжевого дефекта местными тканями возникла послеоперационная вентральная грыжа в области формирования стомы. Всем пяти пациентам было выполнено грыжесечение, абдоминопластика сетчатым эндопротезом расположенным в положении Sublay.

Во второй группе из 15 пациентов с парастомальной грыжей и одностольной концевой постоянной колостомой выполнялась реконструкция стомы.

В семи случаях при малых парастомальных грыжах (тип I по классификации EHS) выполнялась пластика местными тканями без переноса стомы. Данная методика не требует лапаротомии, стома сохранялась на прежнем месте. Привлекательность пластики местными тканями заключалась в ее простоте. Однако, у четырех из семи пациентов за период наблюдения возник рецидив парастомальной грыжи. Из них трем больным выполнена повторная операция с пластикой грыжевого дефекта сетчатым эндопротезом через парастомальный доступ и расположением имплантата в положении Sublay. Один пациент умер от генерализации онкологического процесса спустя два года. В одном случае был отмечено нагноение раны в области стомы.

В пяти наблюдениях при обширных и гигантских парастомальных грыжах, а также при сочетании обширной парастомальной грыжи с послеоперационной вентральной грыжей (типы III и IV по классификации EHS), когда невозможно было восстановить брюшную стенку в месте прежней локализации стомы, нами выполнялась абдоминопластика с транслокацией стомы. У двух больных потребовалось выполнение лапаротомии и имплантации сетчатого имплантата в месте прежней локализации стомы, у трех других пациентов операция выполнялись из парастомального доступа без использования сетки с формированием новой стомы на стороне первичной стомы. По данным литературы перенос стомы на сторону первичной допустим и может быть выполнен, если при формировании первичной стомы не была задействована фасция прямой мышцы. Этот факт согласуется с полученными нами данными: в независимости от того, на какую

сторону была перенесена стома, за период наблюдения рецидивов парастомальной грыжи выявлено не было.

У трех пациентов со средними парастомальными грыжами была выполнена пластика с использованием сетчатого эндопротеза. В первых двух случаях при парастомальном доступе использовалась полипропиленовая сетка, расположенная в положении Sublay. У одного больного выполнена лапароскопическая интраабдоминальная пластика сетчатым эндопротезом по Sugarbaker с использованием композитного аллотрасплантата Covidien Parietex Composite Optimised. В указанный период наблюдения не было выявлено ни рецидивов, ни осложнений, связанных с эндопротезом.

Таким образом, в группе из 15 пациентов с постоянной стомой, оперированных по поводу парастомальной грыжи, у четырех больных после пластики местными тканями с оставлением стомы на прежнем месте возник рецидив грыжи, который в трёх случаях потребовал выполнения повторной операции с использованием сетчатого имплантата. В одном наблюдении было отмечено нагноение раны в области стомы.

Выводы

1. Парастомальная грыжа является одним из самых частых поздних кишечных стом, ухудшающих отдаленные результаты лечения рака прямой и ободочной кишки.

2. При лечении малых и средних ПСГ (тип I по классификации EHS) необходимо применение сетчатых имплантатов, так как пластика местными тканями, несмотря на свою простоту, сопровождается частотой рецидивов в 55%, по нашим данным, что подтверждают данные клинических исследований и мета-анализов.

3. У пациентов с гигантской ПСГ или ПСГ в сочетании с послеоперационной вентальной грыжей (типы III и IV по классификации EHS) оправдано выполнение реконструктивных вмешательств, выполненных в объёме перемещения стомы на новое место с имплантацией сетчатого эндопротеза в область бывшего расположения стомы.

4. Проведение реконструктивно-восстановительных операций по восстановлению целостности кишечника у пациентов с ПСГ необходимо сочетать с абдоминопластикой сетчатым эндопротезом в положении Sublay, что значительно уменьшает вероятность послеоперационной вентральной грыжи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РОНТС им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85-106.

Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zaboлеваemosti i smertnosti ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy v 2000 godu. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranakh SNG v 2000 g. M.: RONTs im. N.N. Blokhina RAMN, 2002. S. 85-106.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2009 году. Вестник РОНТС им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3. С. 172.

Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2011. T. 22. № 3. S. 172.

3. Śmietański M., Szczepkowski M., Alexandre J.A., Berger D., Bury K. et al. European Hernia Society classification of parastomal hernias. *Hernia*. 2014 Feb. 18 (1). P. 1-6. doi: 10.1007/s10029-013-1162-z.

4. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Основы хирургии кишечных стом. М.: Стольный град, 2002. С. 108.

Vorob'ev G.I., Car'kov P.V. Osnovy khirurgii kishhechnykh stom. M.: Stol'nyj grad, 2002. S. 108.

5. Moreno-Matias J., Serra-Aracil A., Darnell-Martin A. et al. The prevalence of parastomal hernia after formation of an end colostomy. A new clinico-radiological classification. *Colorectal Dis*. 2009. № 11. P. 173-177.

6. Śmietański M.J., Bury K. Polish guidelines for treatment of patients with parastomal hernia. *POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY*. 2013. № 85 (3). P. 152-180. <https://doi.org/10.2478/pjs-2013-0027>.

7. Pilgrim C., McIntyre R., Bailey M. Prospective audit of parastomal hernia: prevalence and associated comorbidities. *Dis ColonRectum*. 2010. № 53. P. 71-76. <https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181bdee8c>.

8. Carne P.W., Robertson G.M., Frizelle F.A. Parastomal hernia. *Br J Surg*. 2003. № 90 (7). P. 784-793, <https://doi.org/10.1002/bjs.4422>.

9. Glasgow S., Dharmarajan S. Parastomal Hernia: Avoidance and Treatment in the 21st Century. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016. № 29. P. 277-284. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584506>.

10. Brandsma H.T., Hansson B.M., Aufenacker T.J. et al. Prophylactic mesh placement to prevent parastomal hernia, early results of a prospective multicentre randomized trial. *Hernia*. 2016. № 20 (4). P. 535-541, <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1427-9>.

11. Victor W., James M., James S. Atlas of Intestinal Stomas. New York.: Springer Science+Business Media, LLC. 2012. 291 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-78851-7>.



ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ, ПРОИЗВЕДЕННЫХ ПО КРИОГЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ, НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЗНАЧИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Р.С. Рахманов¹, С.А. Разгулин², Т.В. Блинова¹, А.Е. Груздева³, С.А. Колесов¹, Л.А. Страхова¹, И.А. Умнягина¹, С.В. Ионкин⁴, Р.Ш. Хайров¹,

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»,

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,

³ООО «Грандэ»,

⁴Профессиональная хоккейная команда

Рахманов Рафаиль Салыхович – e-mail: raf53@mail.ru

Дата поступления
13.11.2017

Введение. Известно, что снижение уровня витаминов и минералов в организме ведет к нарушению механизмов ферментативного катализа многообразных реакций обмена веществ. **Цель работы:** оценить активность некоторых ферментов у спортсменов со значительными физическими нагрузками при включении в рацион питания натуральных продуктов, произведенных по криогенной технологии (НКПП). **Материал и методы.** Исследовали пробы крови профессиональных спортсменов (вид спорта – спортивные игры) через 1,5 мес., 4 и 6 мес. после начала сезона игр, утром натощак после периода отдыха. Определяли уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы, общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрэнспептидазы (ГГТ) и изофермента креатинкиназы (сердечной) – КК-МВ стандартными методами. После первого отбора крови в рацион питания 13 спортсменов включили НКПП из белково-растительного и растительного сырья, произведенные по криогенной технологии. Контрольная группа эти продукты не принимала (n=20). Весь период наблюдения лица обеих групп ежедневно принимали биологически активные добавки к пище, содержащие витамины, минералы, аминокислоты, электролитные напитки с витаминами и аминокислотами, сывороточный протеин. **Результаты.** Исходно, несмотря на ежедневное употребление биологически активных добавок, уровень аспартатаминотрансферазы и изофермента креатинкиназа (сердечный) у 41,3–75,0% был выше уровня нормы. Это доказывало негативное влияние значительных физических нагрузок на сердечную мышцу. Уровень АлАТ у всех спортсменов достоверно в динамике наблюдения не изменялся и был в пределах референтных границ. Уровень АсАТ ко второму исследованию возрос в обеих группах, соответственно контрольной и основной – на 12,6% и 10,9%; выходил за пределы референтных границ. Однако у лиц контрольной группы он оставался достоверно повышенным, а у лиц основной группы – достоверно не различался. У лиц основной группы достоверно повышались уровни амилазы, лактатдегидрогеназы, у меньшей доли лиц, чем в контрольной группе, повышался уровень АсАТ и КК-МВ. Эффект сохранялся не менее 1 месяца после профилактического курса. **Заключение.** Повышение уровня глюкозы в крови и активизация амилазы и ЛДГ доказывали активизацию обменных процессов, обеспечивающих энергетическими ресурсами организм спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, ферменты, продукты, произведенные по криогенной технологии.

Introduction. It is known that a decrease in the level of vitamins and minerals in the body leads to a violation of the mechanisms of enzymatic catalysis of diverse metabolic reactions. **Goal of the work** – evaluation activity of some enzymes between athletes with significant physical loads who included in the diet natural products produced by cryogenic technology (NCPPT). **Materials and methods.** Blood samples of professional sportsmen (sports – sports games) were examined after 1.5 months, 4 and 6 months start of the season of games, in the morning on an empty stomach. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ASAT), alkaline phosphatase (APF), amylase, total lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyltrnspeptidase (GGT) and creatine kinase (CC) isoenzyme KK-MB by standard methods were examined. NCPPT from protein-vegetable and plant raw materials were included in the diet of 13 athletes after first selection of blood. The control group did not take these products (n=20). The participants of both groups daily took biologically active food supplements, containing vitamins, minerals, amino acids, electrolyte drinks with vitamins and amino acids, whey protein, during period of observation. **Results.** Initially, the levels of aspartate aminotransferase and the isoenzyme of creatine kinase (cardiac) was higher in 41,3–75,0% than normal, despite the daily use of biologically active additives. This data proved the negative impact of significant physical exertion on the heart muscle. The level of ALT was not significantly altered between all athletes in the period of observation and was in reference boundaries. The level of ASAT increased in both groups to the second study, by 12,6% and 10,9%; respectively control and main group, went beyond the reference boundaries. However, it remained significantly elevated in the control group, and this level did not differ significantly in the main group. The levels of amylase, lactate dehydrogenase significantly increased in the main group, the levels of ASAT and KK-MB increased in a smaller proportion of individuals than in control group. That effect persisted for at least 1 month after the preventive course. **Conclusion.** Increase glucose in blood and activation of amylase and LDH proved the activation of metabolic processes that provide energy resources of athletes who included in the diet NCPPT.

Key words: sportsmen, ferments, food products made by cryogenic technology.

Введение

Установлено, что у спортсменов в период участия в соревнованиях суточные траты энергии могут составлять 7000–10 000 ккал [1, 2]. При значительных физических нагрузках увеличивается экскреция многих витаминов, что может способствовать возникновению «перетренированности» и стать одной из причин снижения работоспособности [3, 4]. Многие витамины принимают участие в построении ряда ферментов, входя в состав их коферментных групп [5]. Обильное потоотделение в период нагрузки сопровождается потерей жидкости и электролитов. Повышается потребность в минеральных веществах, которые также принимают участие в важнейших обменных процессах организма – водно-солевом и кислотно-щелочном, ферментативных процессах [6]. Таким образом, недостаточное поступление или снижение уровня в организме этих нутриентов неизбежно приведет к нарушению механизмов ферментативного катализа многообразных реакций обмена веществ. Насыщение организма витаминами и минеральными веществами может стимулировать связанные с ними биохимические реакции [7–9]. При этом показано повышение активности ферментов антиоксидантной защиты организма (каталазы, глутатионредуктазы) [10].

Цель работы: оценить динамику активности некоторых ферментов в организме молодых мужчин в период значительных физических нагрузок при включении в рацион питания натуральных продуктов, произведенных по криогенной технологии.

Материал и методы

Объектом исследования были сыворотки крови, отобранные у профессиональных спортсменов, разнообразность спорта которых относится к спортивным играм. Особенность этих игр – преобладание в них движений скоростно-силового характера.

Пробы крови отбирались на основе добровольного информированного согласия в медицинском пункте спортивной команды медицинской сестрой института системой вакуумного отбора трехкратно: через 1,5 мес., 4 и 6 мес. после начала сезона игр утром натощак, через 1, 3 и 5 сутки после игр, т. е. после периода отдыха.

На протяжении всего периода наблюдения все спортсмены ежедневно принимали биологически активные добавки к пище (БАД): содержащие витамины, минеральные вещества, аминокислоты; электролитные напитки с витаминами и аминокислотами; сывороточный протеин.

После первого отбора крови в рацион питания 13 спортсменов были включены натуральные концентрированные пищевые продукты из белково-растительного (НКППБРС) и растительного (НКППРС) сырья, произведенные по криогенной технологии. С учетом срока приема НКПП повторный анализ крови проведен через 1 месяц, а третий – через 3 месяца. Группой сравнения были спортсмены, не принимавшие НКПП (n=20).

Поскольку в рационе питания лиц со значительными физическими нагрузками должны присутствовать все аминокислоты, в качестве НКППБРС использовался продукт, содержащий мясо кролика (дополнительно – кабачок, петрушка, курага, арония, земляная груша, свекла, тыква, крыжовник, морская капуста, мускатный орех, ибмирь и шафран. Пищевая ценность на 100 г продукта составляла: углеводы – 65,0 г, белки – 12,8 г, жиры – 6,6 г. Энергетическая ценность – 370,5 ккал на 100 г). Следует отметить, что нагрузки могут негативно влиять на детоксикационную функцию печени, систему антиоксидантной защиты организма. В связи с этим в рацион питания был включен НКППРС (красный виноград, морковь, шиповник, свекла). Пищевая ценность на 100 г продукта составляла: углеводы – 63,6 г, белки – 9,2 г, жиры – 0,9 г. Энергетическая ценность – 293,3 ккал на 100 г). НКППБРС принимали по 30,0 г НКППРС – по 20 г в день в течение 20 суток.

В крови проводили определение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы, общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрентспептидазы (ГГТ) и изофермента креатинкиназы (сердечной) – КК-МВ стандартными методами [11].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы статистической обработки данных StatEX-2004.2. При этом проводили сравнение данных зависимых выборок (парный критерий Вилкоксона).

ТАБЛИЦА 1.

Показатели дополнительного приема биологически активных веществ при включении в рацион питания БАД

№ п/п	Биологически активное вещество				Другие нутриенты
	Витамины, абс. вел.		Минералы, мг		
1	А	3 мг	Натрий	1316	Аминокислоты, мг: L – глютамин - 1000 L – лейцин - 1000 L – изолейцин - 600 L – валин - 600
2	С	260 мг	Калий	809	
3	Е	20 мг	Кальций	7553	
4	В1	1,5 мг	Железо	2837	
5	В2	1,7 мг	Фосфор	7080	
6	В3	30 мг	Магний	3270	
7	В6	12 мг	Йод	514 мкг	Смесь аминокислот: Микронизированные (L – лейцин, L – изолейцин, L – валин, L – цитрулин, L – аланин, L – таурин) – 10 г
8	Фолиевая к-та	200 мкг	Цинк	5	Композиция (яблочная, лимонная, кислоты, бикарбонат натрия, холекальциферол) – 2 г
9	В12	21 мкг	Медь	2	Смесь энзимов – 32 мг
10	Биотин	15 мкг	Марганец	1	Холестерин – 55 мг
11	Пантотеновая к-та	10 мг	Селен	3 мкг	Протеиновая матрица – 22,01 г
12	Д (холекальциферол)	600 мкг	Хром	2 мкг	Пищевые волокна – 5 г
13	Парааминобензойная к-та		Молибден	1 мкг	Жиры – 6 г

Результаты и их обсуждение

Возраст группы наблюдения составил $26,39 \pm 0,8$ года (18–33 г): 32,1% – до 25 лет и 21,4% – 30 лет и старше. Масса тела составляла $90,16 \pm 1,16$ кг, длина тела – $185,3 \pm 0,92$ см.

Данные по дополнительному поступлению нутриентов при ежедневном приеме БАД к пище спортсменами представлены в табл. 1.

На этом фоне спортсмены основной группы с НКПП дополнительно принимали следующее количество макронутриентов (табл. 2) и некоторых витаминов и минералов (табл. 3).

Кроме того, данные продукты содержали витамин С, другие витамины группы В, каротиноиды, а также флавоноиды, низкомолекулярные азотсодержащие соединения, органические кислоты, пищевые волокна и др. [12].

Как видно из данных, приведенных в таблице 4, уровень АлАТ у всех спортсменов достоверно в динамике наблюдения не изменялся и был в пределах референсных границ. Уровень АсАТ ко второму исследованию возрос в обеих группах, соответственно контрольной и основной – на 12,6% и 10,9%; выходил за пределы референсных границ. Однако у лиц контрольной группы он оставался достоверно повышенным, а у лиц основной группы – достоверно не различался. По индивидуальным данным доли лиц, у кото-

рых уровень АсАТ превышал референсные границы у лиц контрольной группы, по этапам наблюдения достигали 41,3%, 75,0% и 55,6%, основной – 38,5%, 53,8% и 53,8%. То есть через месяц после приема НКПП «прирост» доли лиц с повышенным уровнем АсАТ составил, соответственно, 33,7% и 15,3% (в основной группе в 2,2 раза меньше).

Уровень изофермента КК-МВ по этапам наблюдения достоверно не изменялся. Однако доли лиц с повышенной его концентрацией у лиц группы контроля увеличились с 55,0 до 60,0%, а в основной группе – не изменились, достигая 40,0–41,2%.

Концентрация щелочной фосфатазы в сыворотке крови была в пределах референсных границ. По этапам наблюдения у лиц обеих групп были определены однонаправленные изменения: снижение, соответственно, на 15,0% и 15,2% и на 12,0% и 12,8%. Однонаправленной была и динамика уровней гамма глутамилтранспептидазы.

Наиболее существенные различия были установлены при определении уровней амилазы и лактатдегидрогеназы. Так,

ТАБЛИЦА 3.

Показатели дополнительного поступления в организм витаминов и минеральных веществ (определено лабораторно)

№ п/п	Биологически активное вещество			
	Витамины	Абс. вел., мг	Минералы	Абс. вел., мг
1	А	3,323	Медь	0,216
2	Е	10,604	Цинк	1,15
3	В ₂	0,522	Железо	12,188
4			Кальций	33,566
5			Марганец	0,8
6			Хром	0,146
7			Селен	0,0058

ТАБЛИЦА 2.

Показатели дополнительного поступления в организм макронутриентов

№ п/п	Продукт	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
1	НКППРС	1,84	0,18	12,72	59,86
2	НКППБРС	3,84	1,98	19,5	111,18
Итого		5,68	2,16	32,22	171,04

ТАБЛИЦА 4.

Сравнительные показатели динамики ферментов (изоферментов) в сыворотке крови спортсменов

№ п/п	Показатель, референсные границы	Период исследования		
		Исходные	Через 1 мес.	Через 3 мес.
АсАТ, <35 МЕ/л				
1	контроль	32,6±1,6	36,7±2,5, p=0,0001*	36,5±1,8, p=0,0001**, 0,23***
	основная	32,1±2,17	35,6±1,72, p=0,049	36,5±2,4, p=0,25; 0,39
АлАТ, <45 МЕ/л				
2	контроль	22,2±2,9	22,75±2,2, p=0,44	24,2±1,5, p=0,28; 0,27
	основная	24,5±2,0	25,9±2,2, p=0,4	22,9±1,5, p=0,25; 0,39
КК-МВ, <25				
3	контроль	25,94±1,2	26,2±1,8, p=0,4	25,99±2,5, p=0,44; 0,47
	основная	24,3±1,26	27,9±1,6, p=0,66	24,58±2,2, p=0,47; 0,084
ЩФ, 60-275 Ед/л				
4	контроль	181,0±7,8	153,8±19,5, p=0,037	159,3±7,8, p=0,058; 0,27
	основная	169,8±10,3	143,9±8,1, p=0,0009	148,0±12,0, p=0,487; 0,48
Амилаза, <100 МЕ/л				
5	контроль	55,57±7,3	58,6±6,7, p=0,249	54,4±3,37, p=0,34; 0,26
	основная	49,0±3,7	51,8±3,6, p=0,023	52,5±4,1, p=0,25; 0,12
ЛДГ, <450 Ед/л				
6	контроль	285,4±12,4	312,4±36,3, p=0,19	281,5±11,4, p=0,38; 0,062
	основная	244,3±16,7	282,5±15,1, p=0,05	262,9±12,7, p=0,13; 0,35
ГГТ, до 50Е /л				
7	контроль	22,7±1,45	23,7±1,47, p=0,028	25,3±1,0, p=0,046; 0,18
	основная	26,07±2,2	27,7±2,24, p=0,02	28,1±2,66, p=0,026; 0,267

Примечание: * p1:2; ** p1:3; *** p2:3.

у спортсменов основной группы через месяц после приема НКПП уровень амилазы был достоверно выше, чем до включения в рацион питания концентрированных продуктов на 5,7%, а увеличение уровня фермента ЛДГ составляло 15,6% по отношению к исходной величине. По индивидуальным показателям увеличение уровня амилазы было отмечено у 76,9%, а еще через два месяца – только у 50,0%. Увеличение ЛДГ было отмечено у 61,5%, которое сохранялось более длительное время: через два месяца увеличенный уровень ЛДГ определили у 70,0% обследованных лиц.

Известно, что амилаза – фермент, участвующий в гидролизе полисахаридов, включая крахмал и гликоген, до простых моно- и полисахаридов. ЛДГ участвует в обмене глюкозы, катализируя превращение лактата (молочной кислоты) в пируват (пировиноградную кислоту). Оба фермента играют важную роль в углеводном обмене, что обеспечивает организм энергией и способствует увеличению запасов гликогена. Возможно, прием НКПП способствовал повышению уровня глюкозы в крови, что вызывало активизацию указанных ферментов. Проведенное определение уровня глюкозы в крови у лиц контрольной и основной групп подтвердило данное предположение. Так, до приема НКПП уровни глюкозы соответствовали следующим величинам, соответственно в контрольной и основной группах – $4,7 \pm 0,3$ и $4,9 \pm 0,13$ ммоль/л; через месяц после профилактического курса – $5,0 \pm 0,2$ ($p=0,188$) и $5,23 \pm 0,1$ ($p=0,019$) ммоль/л; еще через два месяца – $4,8 \pm 0,11$ ($p1:3=0,43$) и $4,99 \pm 0,13$ ($p1:3=0,39$) ммоль/л. При этом у лиц основной группы уровень глюкозы был выше, чем в исходном состоянии, соответственно, у 76,9% и 70,0% обследованных лиц.

Заключение

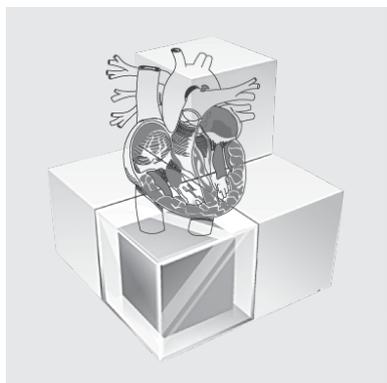
Оценка уровней ряда ферментов у спортсменов, занимающихся скоростно-силовым видом спорта, не выходила за пределы референсных границ. Однако, несмотря на ежедневный прием значительного количества БАД, содержащие витамины, минеральные вещества, аминокислоты и др. средства, уровень фермента АсАТ и изофермента креатинкиназа (сердечный) у 41,3–75,0% был выше уровня нормы. Это доказывало негативное влияние значительных физических нагрузок на сердечную мышцу.

При включении в рацион питания продуктов, произведенных по криогенной технологии, определено достоверное повышение уровней амилазы, лактатдегидрогеназы, у меньшей доли лиц повышался уровень АсАТ и КК-МВ. Эффект сохранялся не менее одного месяца после профилактического курса.

Повышение уровня глюкозы в крови и активизация амилазы и ЛДГ показывают на активизацию обменных процессов, обеспечивающих энергетическими ресурсами организм спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизбекян Г.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л., Зилова И.С., Выборная К.В. Принципы оптимального питания спортсменов различных специализаций. Вопросы питания. 2010. Т. 79. № 4. С. 67-71.
2. Bogdan A.S., Enshina A.N., Ivko N.A. Подходы к разработке дифференцированных норм потребления витаминов спортсменами. Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 4. С. 49-53.
3. Арансон М.В. Питание для спортсменов. М.: ФиС. 2001. 215 с.
4. Aranson M.V. Pitanie dlya sportmenov. M.: FIS. 2001. 215 s.
5. Карпищенко Н.Н., Уйба В.В., Карпищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Т. 4. Векторы энергообеспечения. М., СПб.: «Айсинг», 2014. 296 с.
6. Karkishchenko N.N. Ocherki sportivnoy farmakologii. T. 4. Vektory energoobespecheniya Uyba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kotenko K.V., Lyublinskiy S.L. M., SPb.: «Aysing», 2014. 296 s.
7. Спиричев В.Б. Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщ. 1. Недостаток витаминов в рационе современного человека, последствия и пути коррекции. Вопросы питания. 2010. Т. 79. № 5. С. 4-14.
8. Spirichev V.B. Nauchnoe obosnovanie primeneniya vitaminov v profilakticheskikh i lechebnykh tselyakh. Soobshch. 1. Nedostatok vitaminov v ratsione sovremennogo cheloveka, posledstviya i puti korreksii. Voprosy pitaniya. 2010. T. 79. № 5. S. 4-14.
9. Скурихин И.М., Нечаев А.П. Все о пище с точки зрения химика. М.: Высшая школа. 1991. 288 с.
10. Skurikhin I.M., Nechaev A.P. Vse o pishche s tochki zreniya khimika. M.: Vysshaya shkola. 1991. 288 s.
11. Рахманов Р.С., Груздева А.Е. Продукты направленного действия – новое направление в нутрициологии. Н. Новгород: ООО «Типография "Поволжье"», 2011. Ч. 1. 117 с.
12. Rakhmanov R.S., Gruzdeva A.E. Produkty napravlennogo deystviya – novoe napravlenie v nutritsiologii. N. Novgorod.: OOO «Tipografiya "Povolzh'e"», 2011. Ch. 1. 117 s.
13. Рахманов Р.С., Груздева А.Е. Продукты направленного действия – новое направление в нутрициологии. Н. Новгород: ООО «Типография "Поволжье"», 2013. Ч. 2. 130 с.
14. Rakhmanov R.S., Gruzdeva A.E. Produkty napravlennogo deystviya – novoe napravlenie v nutritsiologii. N. Novgorod.: OOO «Tipografiya "Povolzh'e"», 2013. Ch. 2. 130 s.
15. Рахманов Р.С., Груздева А.Е., Истомин А.В. Натуральные продукты направленного действия как средства профилактики, повышения эффективности лечения и реабилитации заболеваний человека // Мат-лы междунар. конгресса «Питание и здоровье». М. 2013. С. 87-88.
16. Rakhmanov R.S., Gruzdeva A.E., Istomin A.V. Natural'nye produkty napravlennogo deystviya kak sredstva profilaktiki, povysheniya effektivnosti lecheniya i reabilitatsii zabolevaniy cheloveka // Materialy mezhdunar. kongressa «Pitanie i zdorov'e». M. 2013. S. 87-88.
17. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Обеспеченность витаминами спортсменов. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2010. № 3 (75). С. 36-46.
18. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B. Obespechennost' vitaminami sportmenov. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2010. № 3 (75). S. 36-46.
19. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 800 с.
20. Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. M.: GEOTAR-Media, 2009. 800 s.
21. Дадали В.А. Минорные компоненты пищевых растений как регуляторы детоксикационных и метаболических систем организма. Вест. Санкт-Петербург. гос. медакад. им. И.И. Мечникова. СПб. 2001. № 1. С. 24-30.
22. Dadali V.A. Minornye komponenty pishchevykh rasteniy kak regulatory detoksikatsionnykh i metabolicheskikh sistem organizma. Vest. Sankt-Peterburg. gos. medakad. im. I.I. Mechnikova. SPb. 2001. № 1. S. 24-30.



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

УДК: 616.12-089.844-06-085.817:615.841

Код специальности ВАК: 14.01.26

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

К.А. Косоногов, М.В. Майорова, Е.М. Кацубо, А.Я. Косоногов, А.В. Никольский,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

Майорова Мария Викторовна – e-mail: kapustinamariya@yandex.ru

Дата поступления
19.12.2017

Введение. Непрерывный рост количества имплантируемых устройств во всем мире ведет к параллельному увеличению количества осложнений кардиостимуляции, требующих хирургического лечения. Несмотря на данные регистра ELECTRa, свидетельствующие о практически одинаковой доле инфекционных и неинфекционных осложнений (47,0% против 52,7%), приводящих к удалению системы стимуляции в Европе, в России в настоящее время неинфекционным осложнениям уделяется недостаточное внимание. Цель: на основании собственного пятилетнего опыта оценить структуру и распространенность неинфекционных осложнений кардиостимуляции, вариантов их хирургического лечения. **Материал и методы.** В работе подсчитано количество осложнений кардиостимуляции в различных группах – первичной имплантации ЭКС, смены ЭКС, а также в зависимости от стимулируемых камер сердца. Нами было проанализировано 214 случаев осложнений кардиостимуляции из 2901 случая имплантации антиаритмических устройств в течение 2011–2016 гг. **Результаты и их обсуждение.** В структуре операций преобладали смены электродов – у 125 пациентов (58,41%), репозиции электродов составили 17,29%, ревизия системы ЭКС с удалением гематомы проводилась в 6,54% случаев, дренирование плевральной полости по поводу пневмоторакса – в 15,88%, ликвидация гемоперикарда – в 1,87%. Наиболее частой операцией стала смена электрода. В структуре причин смены электрода преобладала дислокация электродов (61,1% случаев), перелом электрода – в 22,84% случаев, нарушение стимуляции было выявлено в 14,81% случаев. Вероятность дислокации предсердного электрода на 40% выше. **Выводы.** Исследование осложнений неинфекционного характера показало, что наиболее частым осложнением является дислокация эндокардиального электрода. Вероятность дислокации предсердного электрода выше, чем у желудочкового. Доля осложнений, требующих хирургического вмешательства незначительно выше в группе двухкамерных систем стимуляции.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, осложнения кардиостимуляции, неинфекционные осложнения.

Introduction: The increase in cardiac implantable electronic device (CIEDs) implantation rate worldwide results in increase in the number of complications of cardiac pacing requiring surgical treatment. Despite the data of the ELECTRa registry, indicating a virtually identical proportion of infectious and non-infectious indications to lead extraction (47,0% vs. 52,7%) in Europe; the attention paid to non-infectious indications in Russia is currently insufficient. Objective: To assess the structure and prevalence of non-infectious complications of pacemaking, the variants of their surgical treatment based on the 5 years of experience. **Materials and methods:** We analyzed 214 cases of complications of pacemaking from 2901 cases of implantation of CIEDs in 2011–2016. The number of CIEDs complications in different groups – CIEDs primary implantation, CIEDs' replacement, and also depending on the stimulated chambers of the heart, was calculated separately. **Results and discussion:** Lead replacement predominated in the structure of operations – 125 patients (58,41%), lead replacement made up 17,29%, revision of the CIED's system with removal of the hematoma was performed in 6,54% of cases, drainage of the pleural cavity due to pneumothorax in 15,88%, elimination of hemopericardium 1,87% of all complications. The most common procedure in the group was the lead replacement. Lead dislocation predominated in the structure of lead replacement indications (61,1% of cases), lead fracture in 22,84% of cases, other pacing failures were detected in 14,81% of cases. Probability of atrial electrode dislocation was 40% higher. **Conclusions:** A study of non-infectious complications has shown that the most common complication is lead dislodgement. The probability of atrial lead dislocation is higher than that of ventricular lead. The proportion of complications requiring surgical intervention is slightly higher in the group of two-chamber stimulation systems.

Key words: pacemaker, cardiac pacing complications, non-infective complications.

Введение

Экспоненциальный рост количества имплантируемых устройств, происходящий во всем мире и в России в последние годы, ведет к параллельному увеличению количества осложнений кардиостимуляции, требующих хирургического лечения. Из них можно выделить осложнения инфекционной и неинфекционной природы. Тема лечения осложнений имплантации антиаритмических устройств (ААУ) инфекционной природы является довольно чувствительной и важной для кардиохирургического сообщества, в то время как количество публикаций по осложнениям, не связанным с инфицированием, невелико. Если работы по дислокации электродов и другим ранним осложнениям встречаются достаточно регулярно [1–3], отдаленные послеоперационные результаты в России оцениваются существенно реже [4, 5]. По данным регистра ELECTRa, количество операций удаления электродов по поводу инфекционных и неинфекционных осложнений практически одинаковое (47,0% против 52,7%) [6, 7]. В России же в первую очередь лечатся инфекционные осложнения. Например, в Нижегородской области удаления по поводу инфекционных осложнений составили 79,2% против 20,8% неинфекционных экстракций [8]. Следствием тактики сохранения неработающих электродов становится накопление среди пациентов группы с высоким риском осложнений кардиостимуляции – окклюзии вен, большое количество электродов в полостях сердца, потенциально аритмогенные электроды.

ТАБЛИЦА 1.

Количественная характеристика имплантированных электродов

Первичная имплантация	Предсердный электрод	Желудочковый электрод	Дефибриллирующий электрод
Однокамерный ЭКС		1040	
Двухкамерный ЭКС	872	872	
ICD/CRT	60	0	76
Всего:	932	1912	76

ТАБЛИЦА 2.

Структура операций по осложнениям

Операция	Осложнение	Количество	Всего
Смена электрода *	Перелом, абс. (%)	37 (1,31%)	125 (4,39%)
	Нарушение стимуляции	24 (0,84%)	
	Дислокация	64 (2,57%)	
Репозиция электрода	Дислокация	35 (1,23%)	37 (1,30%)
	Диафрагмальная стимуляция	2 (0,07%)	
Ликвидация гематомы	Гематома ложа ЭКС	14 (0,48%)	14
Плевральный дренаж	Пневмоторакс абс. (%)	34 (1,7%)	34
Пункция перикарда	Гемоперикард	3 (0,15%)	4 (0,21%)
Ушивание сердца	Гемоперикард, травма правого желудочка	1 (0,05%)	
ВСЕГО			214 (7,3%)

Примечание: * связанные с электродом осложнения рассчитывались исходя из количества имплантированных электродов, доля осложнений, связанных с операцией (гематома, ликвидация гемоперикарда и др.), исходя из количества процедур.

Как известно, наличие лишних электродов у пациента повышает риски кратко- и долгосрочных осложнений: тромботических, окклюзионных поражений и инфицирования системы ЭКС, также возможны различные нарушения стимуляции, индуцирование жизнеугрожающих аритмий электродами [5, 9]. Все эти факторы в совокупности влияют на количество осложнений при операциях, связанных с имплантацией, заменой ЭКС, а также могут потребовать замены электрода либо удаления всей стимулирующей системы [2, 8–11]. Ранние послеоперационные осложнения могут вызывать увеличение сроков госпитализации, приводить к нежелательным событиям вплоть до летального исхода (дислокация электрода, пневмоторакс, гемоперикард) [1, 2, 5, 11].

Соответственно, основной целью этого ретроспективного одноцентрового исследования было проанализировать количество и природу неинфекционных осложнений, требующих хирургической ревизии в большой группе пациентов. В работе подсчитано количество осложнений кардиостимуляции в различных группах – первичной имплантации ЭКС, смены ЭКС, а также в зависимости от стимулируемых камер сердца. Нами были проанализированы данные отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции за 2006–2011 и 2011–2016 гг. и оценены осложнения кардиостимуляции неинфекционной этиологии, потребовавшие хирургического лечения.

Цель исследования: на основании собственного пятилетнего опыта оценить структуру и распространенность неинфекционных осложнений кардиостимуляции, вариантов их хирургического лечения.

Материал и методы

С 2006 по 2016 г. в клинике выполнено 4474 имплантации de novo и смен антиаритмических устройств. За период с 2011 по 2016 г. было первично имплантировано 1988 антиаритмических устройств по плановым и экстренным показаниям, из них 76 СРТ-D-устройств, также выполнено 913 смен электрокардиостимуляторов, CRT-устройств. Возраст пациентов составил от 18 до 100 лет, средний возраст – 69,8±13,3 года. В работе проведен ретроспективный анализ оперативного лечения неинфекционных осложнений кардиостимуляции у 214 пациентов от 28 до 95 лет, выполненного с 2011 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 67,9±10,3 года, среди них было 109 женщин и 63 мужчины. В структуре операций преобладали смены электродов – у 125 пациентов (58,41%), репозиции электродов составили 17,29%, ревизия системы ЭКС с удалением гематомы проводилась в 6,54% случаев, дренирование плевральной полости по поводу пневмоторакса – в 15,88%, ликвидация гемоперикарда – в 1,87%. Статистический анализ проведен с применением программы Statistica 12, использованы критерии Манна–Уитни и Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Определение осложнений.

В работу включались осложнения, требующие хирургического лечения. В настоящем исследовании мы разделили осложнения на ранние и поздние. Все осложнения описаны в таблице 2.

Ранние осложнения – возникающие в раннем послеоперационном периоде: пневмоторакс, гематома ложа ЭКС, тампонада сердца, дислокация электрода, диафрагмальная стимуляция.

К поздним осложнениям отнесены нарушения стимуляции, повреждение электрода, возникающие в отдаленном периоде – более 1 года после имплантации ЭКС.

Осложнения со стороны электродов.

Среди пациентов с первичными имплантациями ЭКС выполнена репозиция 37 электродов у 32 пациентов (1,31% имплантированных электродов), возраст пациентов составил от 46 до 95 лет, средний возраст пациентов – 68,3±11,4 года. Лидирующей причиной репозиции электродов являлась дислокация электродов в раннем послеоперационном периоде (35 электродов – 94,6%), в двух случаях репозиция выполнялась в связи с диафрагмальной стимуляцией, что составило 5,4% всех репозиций.

При оценке частоты выполнения репозиции электрода в зависимости от стимулируемой камеры сердца выявлено 24 случая репозиции правожелудочкового электрода (64% от всех репозиций, 2,57% от всех имплантированных электродов), 11 случаев – предсердного электрода (1,3%), 3 случая – дефибриллирующего электрода (3,9% от дефибриллирующих электродов).

Наиболее частым хирургическим методом лечения неинфекционных осложнений кардиостимуляции, по нашим данным, является смена электрода. Всего было выполнено 125 замен различных эндокардиальных электродов и 37 операций репозиции. В структуре причин преобладала дислокация электродов (79,20% случаев), перелом электрода – в 22,84% случаев, нарушение стимуляции было

выявлено в 14,81% случаев. Средний возраст пациентов составил 68,3±9,89 года. По половому составу преобладали женщины – 82 (65,6%), мужчин было 43 (34,4%).

Распределение показаний к смене электрода показано на диаграмме (рис. 1). Основную группу (51,21%) составляют дислокации электрода.

При сравнении популяций с осложнениями, связанными с состоянием электрода и общей популяцией пациентов с ЭКС, прооперированных в клинике, выявлено превалирование нарушений, связанных с желудочковыми электродами в абсолютных значениях (95 против 47), в относительных же значениях разницы почти нет (5,38% предсердных электродов против 4,96% желудочковых) ($p=0,2$). Однако, в группе дислокаций количество предсердных электродов достоверно выше на 42% ($p<0,05$).

В зависимости от типа антиаритмического устройства осложнения также варьировали – в группе осложнений превалировали пациенты с однокамерными системами. Как в ранних, так и в поздних осложнениях со стороны электрода превалировали однокамерные системы (57,55%, 52,3%, 83,16% для дислокаций, нарушений стимуляции и переломов электрода соответственно). Соотношение показано на диаграмме (рис. 2).

Очень интересна количественная взаимосвязь осложнений и типа стимулирующей системы относительно популяции с ЭКС. На диаграмме (рис. 3) показаны доли осложнений в различных устройствах, имплантирован-

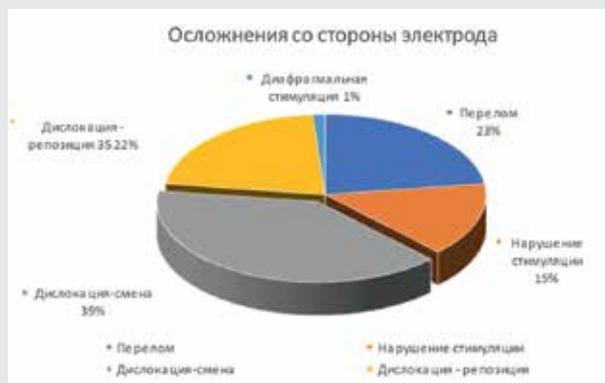


РИС. 1.
Структура причин смены электрода.

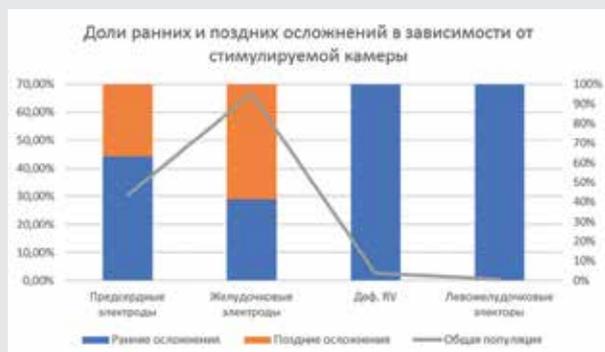


РИС. 2.
Доли ранних и поздних осложнений в зависимости от стимулируемой камеры сердца.

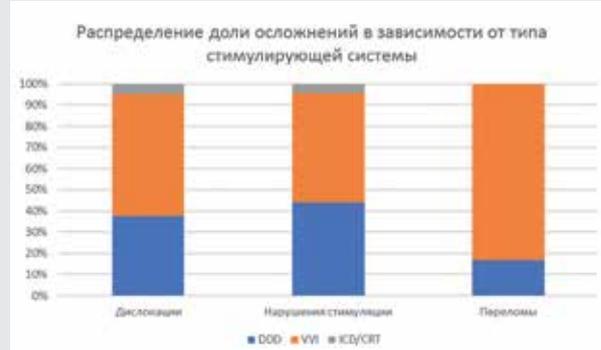


РИС. 3.
Распределение доли осложнений в зависимости от типа стимулирующей системы.

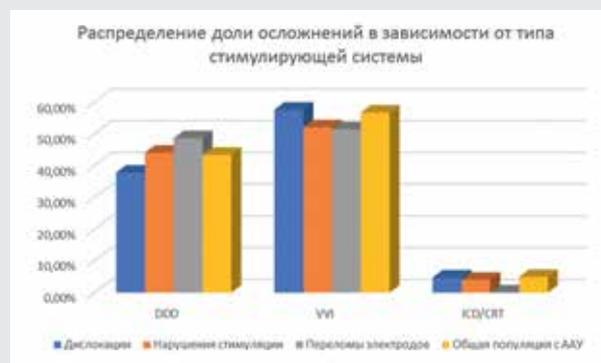


РИС. 4.
Распределение доли осложнений в зависимости от типа стимулирующей системы относительно популяции с антиаритмическими устройствами.

ных в регионе, и их отношение к общей популяции. Наглядно показано превалирование однокамерных систем стимуляции. Относительно количества ранних осложнений – доля двухкамерных систем в осложнениях ниже общего количества двухкамерных устройств в исследуемой популяции. Для поздних осложнений, наоборот, доля переломов выше количества двухкамерных систем в популяции.

Большая доля двухкамерных систем при осложнениях относительно имеющих эту систему пациентов объяснима, хотя ожидалось кратное увеличение количества осложнений в двухкамерных системах в связи с большим количеством электродов. В ранних осложнениях превалирование однокамерных систем объясняется, во-первых, большим количеством однокамерных систем стимуляции в популяции пациентов с ЭКС, прооперированных в клинике (рис. 4), а во-вторых, в связи с тем, что в ряде ситуаций при двухкамерной системе стимуляции нарушение стимуляции по электроду не требует немедленной коррекции (например, при АВ-блокаде нарушение стимуляции по предсердному электроду не является жизнеугрожающим).

Большая доля (больше прогнозируемой) переломов электрода у однокамерных систем стимуляции объясняется тем, что в отделении системы имплантируются уже более 30 лет и существует довольно большая группа пациентов с большой давностью имплантации электродов. Риск механических повреждений в этой группе очень большой. Однако, следует сказать, что разница по критерию хи-квадрат не была достоверной ($p > 0,05$).

При оценке структуры дислокации электрода по камерам сердца нами были выявлены следующие показатели.

За период с 2011 по 2016 г. в клинике было имплантировано 1912 правожелудочковых и 872 предсердных электрода. За описываемый период наблюдения выявлено 64 случая (3,35%) дислокации правожелудочкового электрода и 46 случаев (5,27%) дислокации предсердного электрода.

Оценивая частоту возникновения перелома электрода в зависимости от позиции относительно стимулированной камеры сердца, были получены следующие результаты: частота перелома правожелудочкового электрода соста-

вила 2,47%, частота перелома предсердного электрода встречалась в 0,82% случаев, что, по нашим данным, отражает преимущественное повреждение желудочкового электрода.

Осложнения, связанные с операцией.

Одним из ранних послеоперационных осложнений является гематома ложа ЭКС. По нашим ретроспективным данным, с 2011 по 2016 г. выявлено 14 случаев гематомы ложа ЭКС, потребовавших ревизии системы ЭКС (0,48% случаев), в том числе 11 случаев первичной имплантации и 3 случая смены имплантируемых устройств (рис. 5). Средний возраст пациентов составил $61 \pm 11,3$ года, среди которых было пять женщин и девять мужчин.

Одним из грозных, но, к счастью, редких осложнений является гемоперикард. В анализируемой группе пациентов было 4 (0,2%) случая гемоперикарда. Трём пациентам выполнено дренирование полости перикарда, одному выполнялась торакотомия, попытка ушивания раны правого желудочка, однако пациент скончался в реанимационном отделении.

Менее грозным, но тем не менее неприятным осложнением является пневмоторакс, вызванный пункцией подключичной вены. Всего зарегистрировано 34 случая пневмоторакса – 1,48% от всех имплантаций. Все случаи были купированы дренированием плевральной полости. В среднем, удлинение срока госпитализации составило $3,04 \pm 0,72$ койко-дня. Отдаленных осложнений зарегистрировано не было.

При оценке среднего койко-дня в группе пациентов, имеющих неинфекционные осложнения, он превышал таковой у пациентов без осложнений более, чем наполовину (58,4%) ($p < 0,01$), что, безусловно, увеличивает затраты на лечение указанной группы пациентов.

Выводы

Нами было проанализировано 214 случаев осложнений кардиостимуляции из 1988 случаев имплантации антиаритмических устройств в течение 2011–2016 гг. Всего насчитывалось 162 (8,14%) осложнения, связанных с электродами. Исследование осложнений неинфекционного характера показало, что наиболее частым является дислокация эндокардиального электрода. Вероятность дислокации предсердного электрода выше, чем у желудочкового. Доля осложнений, требующих хирургического вмешательства, незначительно выше в группе двухкамерных систем стимуляции.

Неинфекционные осложнения увеличивают количество операций, затрагивающих ложе ЭКС, что может привести уже к росту инфекционных осложнений, а также удлиняют время госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов А.В., Дурманов С.С. Опыт лечения перфораций миокарда эндокардиальными электродами для постоянной электрокардиостимуляции. Вестник аритмологии. 2013. № 76. С. 11-16.

Kozlov A.V., Durmanov S.S. Opyt lecheniya perforatsij miokarda ehndokardial'nymi ehlektrodami dlya postoyannoj ehlektrokardiostimulyatsii. Vestnik aritmologii. 2013. № 76. S.11-16.

2. Макарова Н.В., Дурманов С.С., Козлов А.В., Марченко Р.В., Морозов Р.В. Влияет ли ранняя активизация пациентов после имплантации электрокардиостимуляторов на частоту послеоперационных осложнений? Вестник аритмологии. 2013. № 74. С. 40-44.

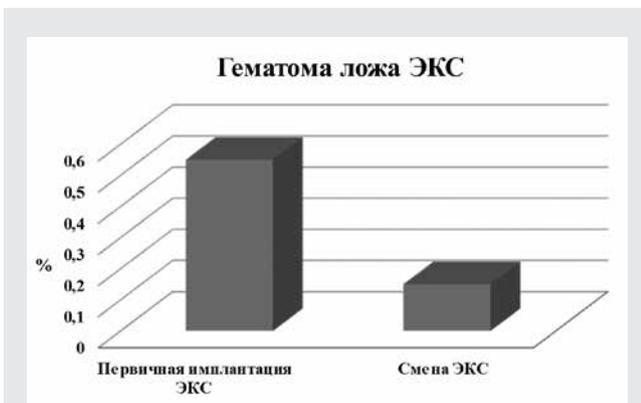


РИС. 5.
Распространенность гематомы ложа при первичной имплантации и смене антиаритмического устройства.

Makarova N.V., Durmanov S.S., Kozlov A.V., Marchenko R.V., Morozov R.V. *Vliyaet li rannaya aktivizatsiya patsientov posle implantatsii ehlektrokardiostimulyatorov na chastotu posleoperatsionnykh oslozhnenij?* Vestnik aritmologii. 2013. № 74. S. 40-44.

3. Молодых С.В., Идов Э.М., Михайлов В.В., Родионов В.А., Архипов М.В. Опыт лечения редких вариантов макродислокации трансвенозных электродов для постоянной электростимуляции и дефибрилляции сердца. Вестник аритмологии. 2016. № 86. С. 37-42.

Molodykh S.V., Idov E.M., Mikhajlov V.V., Rodionov V.A., Arkhipov M.V. *Opyt lecheniya redkikh variantov makrodiskatsii transvenoznykh ehlektrodov dlya postoyannoj ehlektrostimulyatsii i defibrillyatsii serdtsa.* Vestnik aritmologii. 2016. № 86. S. 37-42.

4. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Бокерия О.Л., Яхьев Я.Б., Филатов А.Г., Ступаков С.И. Электростимуляция у детей до 3 лет: анализ отдаленных послеоперационных результатов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2010. Т. 11. № 6. С. 74.

Bokeriya L.A., Bazaev V.A., Bokeriya O.L., Yakh'ev YA.B., Filatov A.G., Stupakov S.I. *Ehlektrokardiostimulyatsiya u detej do 3 let: analiz ot-dalennykh posleoperatsionnykh rezul'tatov* // Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2010. T. 11. № 6. S. 74.

5. Чудинов Г.В. Показания, методы и клинические результаты удаления эндокардиальных электродов для постоянной электростимуляции: автореф. дис. ... док-ра мед. наук.: 14.00.44, 14.00.06 / Георгий Викторович Чудинов; НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Москва, 2006. С. 32.

CHudinov G.V. *Pokazaniya, metody i klinicheskie rezul'taty udaleniya ehndokardial'nykh ehlektrodov dlya postoyannoj ehlektrokardiostimulyatsii: avtoref. dis. ... dok-ra med. nauk.:* 14.00.44, 14.00.06 / Georgij Viktorovich CHudinov; NTSSSKH im. A.N. Bakuleva. Moskva, 2006. S. 32.

6. Auricchio A., Regoli F., Conte G., Caputo M.L. Key Lessons from the ELECTRa Registry in the Modern Era of Transvenous Lead Extraction.

7. Bongiorno M.G. et al. ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) Registry—Shedding light on transvenous lead extraction real-world practice in Europe. ESC CONGRESS. Barcelona. Spain. 2014. August, 30.

8. Косоногов К.А., Косоногов А.Я. Удаление неинфицированных эндокардиальных электродов. Трансляционная медицина, научно-практический рецензируемый журнал. 2016. № 3 (38). С. 103-106.

Kosonogov K.A., Kosonogov A.YA. *Udalenie neinfitsirovannykh ehndokardial'nykh ehlektrodov.* Translyatsionnaya meditsina, nauchno-prakticheskij retsenziruemyj zhurnal. 2016. № 3 (38). S. 103-106.

9. Wilkoff B.L., Love C.J., Byrd C.L., Bongiorno M.G., Carrillo R.G., Crossley G.H. et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society's expert consensus on facilities, training, indications, and patient management. Heart Rhythm. 2009. № 6. P. 1085-1104.

10. Bongiorno M.G. et al. Management of malfunctioning and recalled pacemaker and defibrillator leads: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace. 2014. № 16. P. 1674-1678.

11. Palmisano P., Giovanni Luzzi et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. Europace. 2013. № 15. P. 531-540.



УДК: 004.616-001.36

Код специальности ВАК: 14.01.05

ИКД-ТЕРАПИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ВОЗМОЖНОСТИ В СНИЖЕНИИ НЕАДЕКВАТНЫХ ШОКОВ

А.С. Постол¹, А.Б. Выговский¹, Н.М. Неминуший²,

¹ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий», г. Калининград.

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Постол Анжелика Сергеевна – e-mail: postol-75@mail.ru

Дата поступления
07.12.2017

В статье рассмотрена ИКД-терапия как способ сохранения жизни пациента с высоким риском внезапной сердечной смерти и как фактор, влияющий на общую смертность. Определена негативная проблема воздействия ИКД-терапии: нанесение неадекватных шоков. Проведен анализ причин нанесения необоснованных воздействий дефибриллятора. Рассмотрены пути возможного уменьшения количества нанесенных дефибриллятором шоков. Определены причины необходимости нанесения именно шокового воздействия. Предложены параметры программирования детекции тахикардии и терапии тахикардии для замены шоковых воздействий на антитахикардитическую стимуляцию. Проведен анализ использования современных алгоритмов ИКД для уменьшения нанесения шоков. Актуализирована необходимость продолжения рассмотрения вопросов показаний, своевременности имплантации ИКД-устройств, их функционирования.

Ключевые слова: имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, внезапная сердечная смерть, ИКД-терапия, неадекватный шок, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, антитахикардийная стимуляция, электрод, детекция.

This article presents a review on ICD-therapy as a way of saving patient's life with the high risk of sudden cardiac death and as a factor influencing on the total mortality. Inappropriate shocks are defined as the negative impact of ICD-therapy. Reasons of inappropriate shocks have been analyzed. Possible ways of reducing the number of received shocks are described. Reasons of shock necessity in Implantable Cardioverter Defibrillator recipients were defined. Options programming of tachycardia detection and tachycardia therapy were suggested for shock substitution to antitachycardia stimulation. Use of modern ICD algorithms to reduce the number of received shocks has been analyzed. The necessity of continuous consideration of issues, timeliness ICD devices implantation and their functioning was actualized.

Key words: implantable cardioverter defibrillators, sudden cardiac death, ICD Therapy, inappropriate shock, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, anti-tachycardia stimulation, electrode, detection.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются высокоэффективным и специфическим методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Новый термин «ИКД-терапия» показывает, что целью применения метода является не имплантация устройства сама по себе, а сохранение жизни пациента посредством электрических воздействий устройства, которые будет получать пациент после вживления ИКД. В основе клинического применения ИКД-терапии лежит большая доказательная база. Ряд больших клинических исследований (рис. 1) показали, что ИКД-терапия является эффективным средством в первичной и вторичной профилактике ВСС [1–7]. Данные и другие исследования продемонстрировали, что ИКД-терапия, существенно снижая показатель внезапной, т. е. аритмической смертности, достоверно сокращает показатель смертности от всех причин среди кардиологических пациентов с высоким риском ВСС. Благодаря вышеуказанным исследованиям, к концу 2005 года были сформулированы основные показания для клинического применения ИКД-терапии (таблица), которые не претерпели существенных изменений и по сей день. Однако, наряду с возрастающим количеством имплантаций, стала проявляться проблема ИКД-шоков – высоковольтных разрядов, целью которых является купирование эпизодов жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (рис. 2) [8–11].

Проблема обоснованности ИКД-терапии

Многими исследованиями доказано, что ИКД-шоки – высоковольтные электрические разряды, существенно снижают качество жизни пациентов по ряду критериев. Так, если два шока в год снижают качество жизни пациента в умерен-

ной степени, то их увеличение от двух до пяти в год является критическим, значимо снижает качество жизни и в большинстве случаев является причиной депрессивных состояний [12–20]. Следует отметить, что важнейшую роль в приверженности пациентов к ИКД-терапии играет обоснованность ИКД-шоков. Подавляющее большинство пациентов, осознавая, что в случае жизнеугрожающей аритмии альтернативы шоку нет, согласны терпеть болевые ощущения, вызванные шоком. Однако, необоснованные шоки вызывают бурную эмоциональную реакцию, отказ от сотрудничества с врачом, вплоть до полного отказа от ИКД-терапии и требований эксплантации устройства. По данным упомянутых выше исследований, около 20% пациентов могут испытывать немотивированные шоки, также около 20% шоков являются немотивированными от общего числа разрядов среди пациентов, получающих данный вид ИКД-терапии.

Как уже упоминалось, электрические разряды оказывают ряд негативных воздействий на организм, проявляющихся не только в изменении психического статуса пациента, но также в снижении сократительной функции миокарда. Насколько значим этот эффект в плане долгосрочного прогноза, сказать трудно. Однако достоверно доказано, что сразу после разряда отмечается снижение показателей сердечной гемодинамики с последующим появлением сердечных биомаркеров в крови исследуемого пациента [21, 22]. Также достоверно известно, что электрические разряды повышают риск развития сердечной недостаточности и в целом снижают продолжительность жизни [10, 22, 23]. Вероятно, более определяющим является факт прогрессирования «структурной» патологии сердца и, как следствие, увеличения количества срабатываний ИКД. Однако, существуют данные, демонстрирующие увеличение рисков смерти от сердечной недостаточности и от всех причин вследствие немотивированных разрядов, при исходно стабильном статусе пациента, что говорит в пользу того, что и разряды, сами по себе, отрицательно влияют на продолжительность жизни пациентов с ИКД. Негативные эффекты от разряда усиливаются пропорционально величине энергии разряда, продолжительности аритмического эпизода, наличию ишемии миокарда [22].

Негативные эффекты от шоков можно объединить в три группы: 1) снижение качества жизни пациентов, недоверие к ИКД-терапии, вплоть до отказа от терапии; 2) увеличение риска развития или прогрессирования сердечной недостаточности и риска смерти; 3) увеличение затрат на лечение вследствие дополнительных визитов в клинику и необходимости в ранней замене устройств [22, 24].

В последние годы была проведена оценка необходимости электрических разрядов и изучены причины ошибочных срабатываний устройств, когда нанесение шока могло быть спровоцировано какими-либо причинами, не связанными с жизнеугрожающей аритмией.

Причины необоснованных ИКД-терапий

Анализ известного исследования SCD-HeFT Trial [10] (рис. 3), в котором ИКД программировались только на шоковую терапию, показал, что только 20% шоков были неизбежны и выполняли истинно спасительную роль. Около 45% шоков возникали вследствие эпизодов мономорфных желудочковых тахикардий (ЖТ), которые с большой долей вероятности можно купировать антитахикардийной стимуляцией

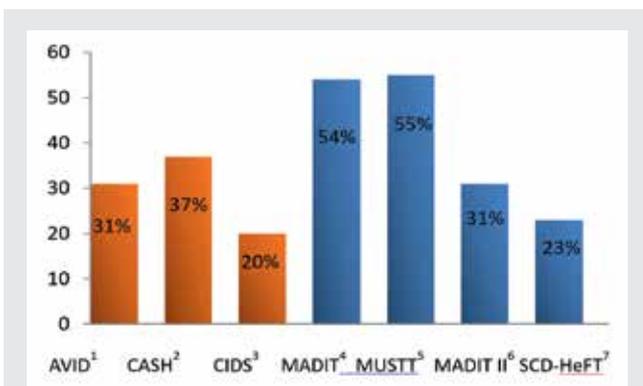


РИС. 1.

Снижение показателя общей смертности (в %) среди пациентов с ИКД в исследованиях по вторичной и первичной профилактике ВСС.



РИС. 2.

Доля пациентов с необоснованными разрядами и со всеми разрядами в исследованиях MADIT-II (за 20 месяцев) [8], DEFINITE (за 29 месяцев) [9], SCD-HeFT (за 45 месяцев) [10], ALTITUDE (за 5 лет) [11].

(АТС). Такие шоки следует классифицировать как ненужные. Оставшиеся 35% шоков возникали вследствие оверсенсинга (12%), наджелудочковых тахикардий (20%) и неустойчивых ЖТ (3%), когда тахикардия прекращалась спонтанно, а устройство не могло правильно распознать окончание аритмии. Исходя из того, что электрический разряд может быть необходим только в случаях истинной фибрилляции желудочков (ФЖ), полиморфной ЖТ и в случае неэффективности АТС при мономорфной ЖТ, остальные разряды, являющиеся нежелательными, можно разделить на две категории: а) ненужные, когда эпизод ЖТ можно купировать с помощью АТС, и б) необоснованные, возникающие вследствие неправильного распознавания ритма или ошибочного восприятия электрических потенциалов кардиального и экстракардиального происхождения. Современные рекомендации для уменьшения «ненужных» шоков предусматривают неиспользование шоков в зоне «медленной» тахикардии, возможную «замену» шоков на АТС-терапию. Причины необоснованных ИКД-терапий достаточно разнообразны, и надо отметить, что опасность и потенциальный вред для здоровья представляют не только высоковольтные разряды, но и необоснованная антитахикардийная стимуляция, которая может спровоцировать развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков.

Итак, как было отмечено выше, существуют две основные группы причин необоснованных срабатываний ИКД: ненормальный сенсинг (восприятие сигналов) и неправильная детекция. Первая – избыток восприятия, или оверсенсинг (oversensing), по разным данным может составлять от 2 до 20% среди причин ошибок в работе устройств [25]. Среди причин оверсенсинга могут быть следующие [26], связанные с восприятием Т-зубцов; миопотенциалов; потенциалов, вызванных разрушением или переломом электрода, R-зубцов, когда один зубец воспринимается дважды; потенциалов дальнего поля (far-field), в данном случае – предсердных; внешних электромагнитных сигналов, а также сигналов, продуцируемых другим имплантированным или носимым медицинским устройством. К возникновению эпизодов оверсенсинга предрасполагает высокая чувствительность в ИКД (выше в 10 и более раз, чем в ЭКС,) необходимая для восприятия низкоамплитудной ФЖ. Несмотря на существующие методы защиты, в некоторых случаях устройства могут воспринимать Т-зубцы, или миопотенциалы, чаще диафрагмального происхождения. По данным многих авторов, Т-зубцовый оверсенсинг (рис. 5) до недавнего времени был очень значимой причиной необоснованных срабатываний, и в некоторых случаях его устранение было невозможно осуществить с помощью перепрограммирования. Иногда могла потребоваться репозиция электрода или даже имплантация дополнительного электрода [27–29]. Несмотря на то, что для восприятия и стимуляции в ИКД всех производителей используются биполярные электроды, к сожалению, не всегда это может уберечь от восприятия миопотенциалов, что связано с высоким уровнем чувствительности в данных устройствах. Источником миопотенциалов может быть диафрагма, реже – скелетная мускулатура плечевого пояса, во время движений верхней конечностью, чаще со стороны имплантированного устройства [30, 31]. Устранение этой проблемы также может потребовать репозиции



РИС. 3. Распределение причин электрических разрядов (шоков) в исследовании SCD-HeFT Trial, по данным мета-анализа [10]. Только 20% шоков (ФЖ и быстрые ЖТ) были неизбежными и выполняли истинно спасительную роль. Около 45% шоков возникали вследствие эпизодов мономорфных ЖТ, которые могли быть купированы антитахикардийной стимуляцией (АТС); 12% шоков возникало вследствие оверсенсинга Т-зубца или электрических шумов, связанных с разрушением электрода или с внешними источниками; 20% – вследствие ошибочной детекции наджелудочковых тахикардий (НЖТ) и неустойчивых ЖТ (НУЖТ) – 3%, когда тахикардия прекращалась спонтанно, до срабатывания устройства.

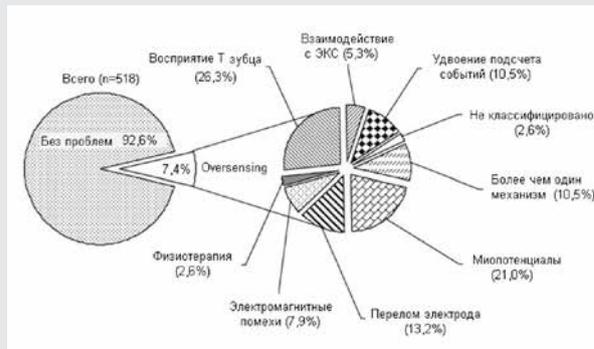


РИС. 4. Причины избытка восприятия сигналов (оверсенсинг), которые приводили к необоснованным срабатываниям ИКД. Адаптировано из статьи T. Rauwolf et al. Europace (2007) [26].



РИС. 5. Фрагмент эндограммы из ИКД во время Т-зубцового оверсенсинга. А – предсердный канал, Б – желудочковый канал, В – маркерный канал. Сопоставляя регистрацию сигналов по желудочковому каналу с маркерным каналом, отмечается восприятие сигнала, соответствующего Т-зубцу (отмечено овалом), в результате чего частота детектируемого ритма удваивается и происходит детекция ЖТ (отмечено стрелкой). У двух последних комплексов Т-восприятие отсутствует.

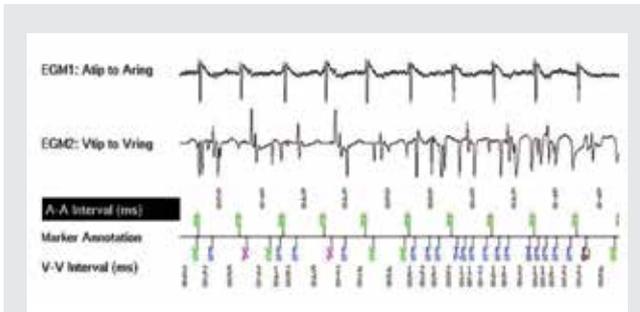


РИС. 6.
Фрагмент эндограммы из ИКД во время восприятия миопотенциалов, возможно диафрагмального происхождения, что приводит к необоснованному срабатыванию устройства.

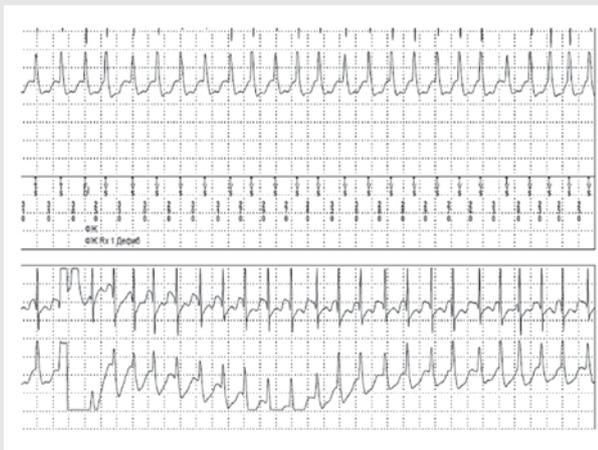


РИС. 7.
Шок, нанесенный на фибрилляцию предсердий, не купирующий аритмию.

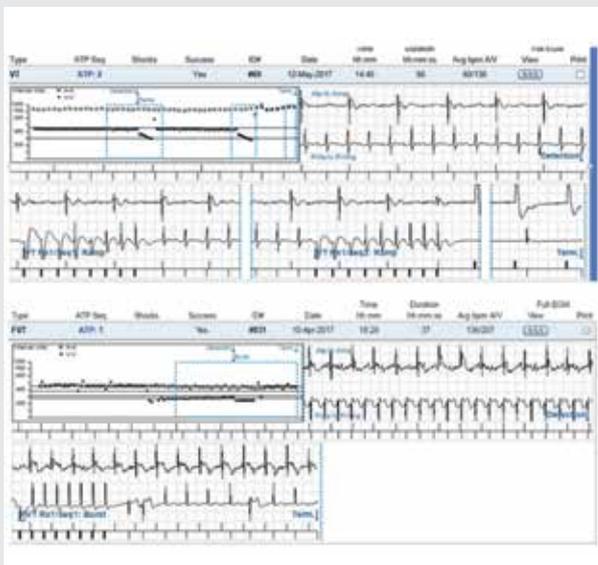


РИС. 8.
Возможности замены шоков при устойчивой желудочковой тахикардии на ATP:
а) «медленная» желудочковая тахикардия купированная ATP Ramp;
б) «быстрая» желудочковая тахикардия купированная ATP Burst.

воспринимающего электрода или установки дополнительного электрода. Значимой причиной необоснованных срабатываний является оверсенсинг, обусловленный разрушением электрода [32–36]. Характерным признаком разрушения электрода является появление электрических помех на ЭГ, после нанесения электрического разряда, что приводит к повторным, уже необоснованным разрядам (рис. 6). Разрушение электрода почти в 80% случаев приводит к явлениям оверсенсинга, из которых две трети заканчиваются необоснованными разрядами. Также следует отметить, что оверсенсинг будет приводить к ингибции стимуляции, и если последняя необходима для пациента, то последствия могут носить жизнеугрожающий характер. Частота нарушений целостности электрода, прежде всего, зависит от конструктивных особенностей и надежности данной модели электрода. Среди причин оверсенсинга нарушение целостности электрода может встречаться в 11–13% случаев. Очевидно, что устранение данной проблемы потребует замены электрода [32–36].

Появление относительно коротких эпизодов электрических сигналов высокой частоты на ЭГ может быть также обусловлено проблемами в соединении коннекторов электрода с устройством. Если подобные сигналы появились непосредственно после имплантации или замены ИКД, то высока вероятность, что их причиной является наличие сжатого воздуха в коннекторной части устройства, и/или не до конца вставленный коннектор, и/или плохо затянутый установочный винт. Еще одной причиной данных эпизодов может быть касание воспринимающего электрода с контактными частями другого электрода внутри сердца (Lead-lead mechanical interaction), что может быть распознано при помощи рентгеноскопии [36]. К сожалению, в большинстве случаев проблемы, связанные с электродом и приводящие к ошибочной детекции ФЖ и необоснованным срабатываниям, не могут быть своевременно распознаны с помощью традиционной импедансометрии, поскольку являются преходящими и во время измерения импеданса могут отсутствовать. Поэтому случаи необоснованного срабатывания ИКД при нормальных показателях импеданса воспринимающего электрода требуют тщательного изучения состояния электрода с использованием провокационных проб при отключенной детекции аритмий. Кроме перечисленного, причинами оверсенсинга могут быть внешние электромагнитные шумы и помехи, воспринимаемые устройством и детектируемые как ФЖ [36].

Второй, наиболее распространенной причиной необоснованных срабатываний (от 70 до 90%) являются ошибочная детекция и неправильное распознавание нежелудочковых тахикардий как желудочковых. К таковым, в первую очередь, можно отнести фибрилляцию (рис. 7) и трепетание предсердий (ФП и ТП) с частотой желудочковых сокращений, достигающей зоны детекции (до 45%); синусовую тахикардию (до 50%); значительно реже могут встречаться – тахикардии из АВ соединения или тахикардии, обусловленные дополнительными путями проведения [25]. Несмотря на то, что в устройствах разных производителей ИКД имеются специальные эксклюзивные алгоритмы дискриминации аритмий, целью которых является правильное распознавание тахиаритмий нежелудочкового происхождения, случаи необоснованных срабатываний по этой причине встречаются

достаточно часто [37, 38]. С одной стороны, это может быть связано со сложными случаями существования различных видов аритмий у одного пациента, с другой – с некорректным программированием устройства.

Параметры детекции и программирование ИКД

Возникает вопрос, почему так часто электрические разряды используются для прерывания мономорфных ЖТ, которые в большинстве случаев могут быть успешно купированы с помощью АТС? Как часто можно заменять нанесение шоков на АТС (рис. 8)? Это связано с особенностями индивидуального программирования, которое зависит от клинических проявлений аритмии у конкретного пациента, однако в большинстве случаев это связано с минимальной частотой зоны детекции ФЖ. В заводских установках параметров ИКД основных производителей данная частота составляет 188–200 уд./мин, хотя известно, что при истинной ФЖ может регистрироваться более 300–500 осцилляций в минуту. Указанные параметры частот обусловлены особенностями автоматического восприятия и детекции ФЖ, когда часть сигналов может быть утеряна вследствие их низкой амплитуды. В таком случае, частота, регистрируемая устройством, может быть существенно ниже реальной частоты сигналов, продуцируемых миокардом желудочков.

Ряд работ конца 80-х – начала 90-х годов прошлого века [39–43] показал, что восприятие истинной ФЖ автоматическими системами может происходить на достаточно низкой частоте. Так, верхняя и нижняя границы распределения интервалов, детектированных эпизодов ФЖ составили 120–310 мс (в среднем 197 ± 38 мс), при стандартных значениях чувствительности устройств – 0,3 мВ. Снижение значений чувствительности приводило к сдвигу границ в сторону удлинения длительности цикла, воспринимаемых сигналов. Другими словами, ФЖ детектировалась на более низкой частоте вследствие гипосенсинга части сигналов: для 0,6 мВ – 120–455 мс (203 ± 55 мс в среднем) [40–41]. В целом наблюдалась определенная зависимость между запрограммированным уровнем чувствительности и нижней границей детектируемой частоты ФЖ: чем грубее чувствительность, тем ниже нижняя граница детектируемой частоты. На основании приведенных данных производители ИКД рекомендуют программировать зону детекции ФЖ с частоты 188–200 уд./мин, что минимизирует вероятность отсутствия детекции или ее задержки при истинной ФЖ. Программирование более высоких значений частоты для зоны детекции ФЖ, как и загроуление чувствительности устройств по желудочковому каналу, может приводить к задержке детекции ФЖ. Так, описаны случаи гипосенсинга ФЖ либо детекции ФЖ с частотой, которая соответствовала зоне детекции ЖТ, что приводило к активации антитахикардийной стимуляции и в итоге задерживало нанесение спасительного разряда, предназначенного для купирования ФЖ [44–45].

Таким образом, при программировании ИКД, особенно в случаях первичной профилактики ВСС, когда аритмический статус пациента неясен, установка более высоких значений частоты детекции для ФЖ нежелательна, поскольку может привести к удлинению времени детекции, задержке нанесения разряда и в итоге к неэффективной терапии, так как порог дефибриляции нарастает пропорционально продолжительности ФЖ [46]. Некорректное

программирование, идущее вразрез с рекомендациями производителей ИКД, также может стать причиной необоснованных срабатываний [47]. Существует ряд типичных ошибок в программировании, способных привести к ошибочной детекции. Прежде всего, это относится к включению зон(ы) детекции ЖТ без клинической необходимости. Обычно в подобных случаях используется более низкая частота детекции, чем для ФЖ, что повышает вероятность необоснованных срабатываний при синусовой тахикардии. Кроме того, это усложняет задачу для ИКД по распознаванию окончания эпизода желудочковой аритмии, что может происходить на фоне синусовой тахикардии либо желудочковой экстрасистолии и, в свою очередь, может привести к необоснованному срабатыванию устройства [48, 49]. Другой частой ошибкой является отключение дискриминаторов ФЖ/ЖТ от НЖТ в отсутствие какой-либо клинической мотивации или некорректная их настройка. В данной ситуации правильное распознавание синусовой тахикардии, эпизода ФП/ТП будет затруднено и вероятность ошибочной детекции и необоснованных срабатываний существенно возрастает [38]. Очевидно, что устройства разных производителей имеют достаточно много различий в подходах к программированию, поэтому использование единого протокола программирования, что имеет место в некоторых клиниках, является в принципе некорректным [47].

Программирование для снижения количества ИКД-терапий в «современных» ИКД

Развитие технологий дало возможность реализовать функцию нанесения антитахикардийной стимуляции для зоны детекции ФЖ во время заряда конденсатора. В свою очередь, это позволило избавить пациентов от шоков в случаях, когда в зону детекции ФЖ попадает желудочковая тахикардия, пригодная для купирования с помощью АТС.

ТАБЛИЦА.

Основные принципы для применения ИКД-терапии

• Внезапная остановка кровообращения в анамнезе вследствие неустраняемой причины
• Желудочковая тахикардия при невозможности ее радикального устранения
• Желудочковая тахикардия, ассоциированная со структурным изменением миокарда
• Дисфункция левого желудочка (ФВЛЖ $\leq 35\%$) с клинически значимой сердечной недостаточностью
• Заболевание, ассоциированное с высоким риском внезапной сердечной смерти, в том числе на основе генетического анализа
• Ожидание трансплантации сердца вне клиники



РИС. 9.

ATP During Charging, купирующий «быструю» желудочковую тахикардию, которая вследствие высокой частоты распознана устройством как ФЖ.

Данная функция появилась в устройствах, производимых компанией Medtronic, Inc. в начале 2000 годов. Ее название «ATP During Charging» («АТС во время заряда») объясняет принцип ее действия (рис. 9). После детекции аритмического эпизода в зоне ФЖ требуется некоторое время для зарядки высоковольтного конденсатора, во время которого наносится АТС. Если эпизод купирован и восстановлен синусовый ритм, то высоковольтный разряд не наносится. Если же аритмия сохраняется, то производится разряд для ее купирования. Ряд исследований продемонстрировал эффективность и безопасность данного алгоритма в лечении желудочковых аритмий [50–53]. Исследования также показали, что 76% аритмических эпизодов, детектируемых в зоне ФЖ, фактически являлись желудочковыми тахикардиями, а три из четырех подобных эпизодов успешно купировались воздействиями АТС. Использование второй части АТС, при неэффективности первой, позволило дополнительно снизить количество шоков на 36%. В целом эффективность АТС зависела от длительности цикла тахикардии и была несколько меньше в случаях быстрой ЖТ (ЧСС 214–250 уд./мин) [50]. В настоящее время похожие функции, дающие возможность для АТС перед нанесением разряда, используются в устройствах различных производителей и позволяют существенно снизить количество ненужных высоковольтных разрядов.

Другим направлением в стратегии снижения количества разрядов явилось изучение возможности программирования пролонгированной детекции. Следует отметить, что в начале развития ИКД-терапии преследовалась единственная цель по предотвращению внезапной смерти пациента, что обусловило определенный подход к программированию, когда рекомендовались короткое время детекции и разряды с максимальной энергией. Однако с развитием метода и накоплением опыта его применения стало очевидным, что короткое время детекции повышает вероятность ошибок, приводящих к необоснованным срабатываниям ИКД. Особенно часто эти ошибки возникают при нарушении целостности электрода, во время эпизодов замыканий между токопроводящими жилами, провоцируемыми движениями в плечевом поясе пациента. Во время подобных эпизодов на электрограмме появляются сигналы с очень короткими интервалами (120–150 мс), имитирующие на электрограмме ФЖ. В большинстве случаев длительность данных эпизодов составляет несколько секунд (в среднем 3–7 сек), что позволяет достигать стандартные установки времени детекции для ФЖ и в итоге приводит к необоснованным электрическим разрядам [36, 54]. Три исследования [55–57], проведенные с 2008 по 2015 г. показали, что увеличение времени детекции ФЖ до 9–10 сек (30 интервалов при частоте 188–200 уд./мин) существенно снижает вероятность получения пациентом ИКД-терапии, включая электрические разряды и антитахикардийную стимуляцию. Кроме того, пролонгированная детекция ассоциировалась с достоверным снижением необоснованных шоков, показателями госпитализаций и смертности от всех причин. Также исследования выявили, что удлиненное время детекции не приводит к каким-либо негативным эффектам, таким как синкопальные состояния или неэффективная терапия. Каждое исследование проводилось для оценки возможностей ИКД одного из производителей данных устройств.

Следующим шагом в модернизации и стандартизации ИКД-терапии явилась разработка стратегии программирования ИКД на основе рекомендаций производителей. Впервые относительно небольшое исследование Empiric [49] (организованное компанией Medtronic, Inc.) показало, что стандартное программирование ИКД для пациентов с первичной профилактикой ВСС является более безопасным и эффективным по сравнению с произвольным выбором программируемых параметров врачами. В группе пациентов со стандартными программируемыми параметрами детекции и терапии ненужные и необоснованные шоки встречались достоверно реже, чем в группе пациентов, где параметры подбирались врачами в индивидуальном порядке.

В дальнейшем исследования [50, 55–57] показали, что определенные стандарты программирования, касающиеся распределения зон детекции, ее длительности, энергии разрядов, использования алгоритмов дискриминации аритмий, позволяют существенно снизить количество ИКД-терапии, и в первую очередь – необоснованных шоков. Сегодня практически все производители ИКД рекомендуют использовать удлиненное время детекции и шоки с максимальной энергией разряда для зоны ФЖ [47]. С одной стороны, это позволяет минимизировать вероятность необоснованных шоков, с другой, гарантировать эффективность ИКД-терапии при истинной ФЖ. В большинстве случаев производители рекомендуют использовать специальные алгоритмы дискриминации желудочковых от наджелудочковых аритмий, что существенно снижает вероятность ошибочной детекции. Однако в силу того, что данные алгоритмы имеют ряд особенностей, присущих каждому производителю, то при их программировании, особенно в том или ином сочетании, необходимо полностью следовать инструкциям производителя.

Существенным шагом в развитии метода в направлении минимизации ИКД-воздействий явилась технология Smart-Shock™, реализованная в современных устройствах компании Medtronic. Данная технология включает шесть уникальных алгоритмов, направленных на снижение количества ИКД-воздействий в целом, и прежде всего необоснованных шоков. Среди данных алгоритмов принципиально новыми явились: а) алгоритм, распознающий восприятие Т-зубца и предотвращающий двойной подсчет событий; б) алгоритм, контролирующей целостность электрода, сочетая импедансометрию с определением коротких эпизодов быстрых сигналов, характерных для разрушения электрода; в) алгоритм, распознающий электрические шумы посредством сравнения электрограмм, получаемых с разных каналов; г) улучшенный алгоритм распознавания окончания эпизода желудочковой аритмии с целью предотвращения необоснованного шока. По результатам исследования PainFree SST [58] было показано, что использование устройств, содержащих в себе технологию Smart-Shock™, позволило избавиться от необоснованных шоков 98,2% пациентов с двухкамерными ИКД и устройствами CRT-D, и 97,5% пациентов с однокамерными ИКД.

Заключение. В настоящее время ИКД-терапия является неотъемлемой частью общей стратегии по продлению жизни пациентам с кардиальной патологией, сопровождающейся высоким риском ВСС. С точки зрения техники

имплантации, программирования устройств и наблюдения за пациентами метод приобретает все более рутинный характер. Значительный вклад в развитие и распространение метода вносит возможность удаленного наблюдения с помощью систем мониторинга. Для данной категории пациентов это имеет огромное значение, так как их клинический статус подвержен очень быстрой, иногда труднопредсказуемой динамике. При анализе работ крупных клиник количество необоснованных и неадекватных шоков, связанных с повреждениями электродов, детекцией предсердных аритмий, снижается, значимая роль в этой динамике отводится удаленному мониторингу и соблюдению рекомендаций по программированию ИКД. На этом фоне практически однозначной является ситуация с применением ИКД-терапии по показаниям вторичной профилактики ВСС, когда показания явно очевидны, а вероятность срабатывания ИКД достаточно высока. Однако подавляющее большинство пациентов (до 90–95%) сосредоточено в группе первичной профилактики ВСС, и здесь ситуация не выглядит столь однозначной. Известно, что даже в странах, где метод получил наибольшее распространение, количество имплантаций ИКД составляет около 40–50% от потребностей. Иными словами, примерно половина пациентов с показаниями для ИКД-терапии лишены возможности получить ИКД. Что же является сдерживающим фактором в полномасштабной реализации первичной профилактики ВСС с помощью ИКД? Традиционным ответом на этот вопрос являлись ссылки на высокую стоимость метода. Однако есть и другие учитываемые факторы. Возможно, основной причиной является недоверие врачей, и кардиологов – в первую очередь, к концепции первичной профилактики ВСС с помощью ИКД. Здесь следует пояснить, что так как сами пациенты не ощущают риск внезапной сердечной смерти, решение вопроса об имплантации в основном зависит от лечащего врача и, соответственно, от уровня его доверия данному методу. Чем может быть обусловлено недоверие врача? Очевидно, что главной причиной является сложность идентификации пациентов с высоким риском ВСС. Нередки ситуации, когда у пациентов с первым классом показаний востребованность в ИКД-терапии может отсутствовать годами, в то время как у пациентов с более низким классом показаний и даже при отсутствии таковых может развиться внезапная остановка сердца с фатальным исходом. Решение этой проблемы лежит в плоскости поиска новых, более точных факторов и критериев риска ВСС. Появившаяся возможность генетической диагностики, ее развитие и внедрение в Клинические рекомендации сегодня являются одними из наиболее эффективных шагов в решении проблемы.

Другой причиной недоверия является сложившееся отношение к самим устройствам как к источнику дополнительной опасности, и здесь электрические шоки являются основным препятствием. Больше всего врачей беспокоят необоснованные шоки, которые как уже было сказано, существенно снижают качество жизни пациентов, негативно влияют на прогноз, значимо повышают затраты на лечение. Признание этой проблемы производителями устройств, совместный поиск путей решения проблемы позволяют выйти на качественно новый уровень в развитии метода и минимизации всех шоков, и необоснованных в том числе. Решением для этой проблемы явились создание и модернизация алгоритмов, дифферен-

цирующих жизнеугрожающие аритмии от других видов ритма, а также кардиальных, экстракардиальных и внешних помех. Появление в последние годы новых поколений устройств, повышение надежности электродов, вероятно, повлияют на сложившиеся отношения врачебного сообщества к использованию метода, особенно в качестве первичной профилактики ВСС. Кроме того, поскольку одной из причин необоснованных шоков может быть некорректное программирование устройств, их производители предлагают использовать рекомендации по программированию, в основе которых лежит огромный клинический опыт, накопленный за десятилетия применения ИКД. Работая с устройствами, следует понимать, что изменение программируемых параметров должно быть основано на клинической потребности, а не на суждениях специалиста. Ближайшее будущее покажет, насколько изменившиеся подходы в применении метода, как и сами ИКД нового поколения, смогут изменить отношение медицинского сообщества к основному методу профилактики внезапной сердечной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Domanski M.J., Saksena S., Epstein A.E. et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. J. Am. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34. P. 1090-1095.
2. Siebels J., Kuck K.H. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am. Heart. J.* 1994. Vol. 127. P. 1139-1144.
3. Conolly S.J., Gent M., Roberts R.S. et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 1297-1302.
4. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med.* 1996. № 335. P. 1933-1940.
5. Buxton A.E., Lee K.L., Di Carlo L. et al. Electrophysiological testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 26. P. 1937-1945.
6. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Eng. J. Med.* 2002. № 346. P. 877-883.
7. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 225-237.
8. Daubert J.P., Zareba W., Cannom D.S. et al, for the MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* 2008. № 51 (14). April 8. P. 1357-1365.
9. Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl. J. Med.* 2004. № 350 (21). May 20. P. 2151-2158.
10. Poole J.E., Johnson G.W., Hellkamp A.S. et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* September 4. 2008. № 359 (10). P. 1009-1017.
11. Mitka M. New study supports lifesaving benefits of implantable defibrillation devices. *JAMA.* July 8. 2009. № 302 (2). P. 134-135.
12. Sears S.E. Jr., Conti J.B. Understanding implantable cardioverter defibrillator shocks and storms: medical and psychosocial considerations for research and clinical care. *Clin Cardiol.* 2003. № 26. P. 107-111.

13. Kuhl E.A., Dixit N.K., Walker R.L. et al. Measurement of patient fears about implantable cardioverter defibrillator shock: an initial evaluation of the Florida Shock Anxiety Scale. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006. № 29. P. 614-618.
14. Kamphuis H.C., de Leeuw J.R., Derksen R. et al. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace.* 2003. № 5. P. 381-389.
15. Irvine J., Dorian P., Baker B. et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J.* 2002. № 144. P. 282-289.
16. Sola C.L., Bostwick J.M. Implantable cardioverter-defibrillators, induced anxiety, and quality of life. *Mayo Clin Proc.* 2005. № 80. P. 232-237.
17. DeMaso D.R., Lauretti A., Spieth L. et al. Psychosocial factors and quality of life in children and adolescents with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J. Cardiol.* 2004. № 93. P. 582-587.
18. Crossmann A., Pauli P., Dengler W. et al. Stability and cause of anxiety in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: a longitudinal two-year follow-up. *Heart Lung.* 2007. № 36. P. 87-95.
19. Bilge A.K., Ozben B., Demircan S. et al. Depression and anxiety status of patients with implantable cardioverter defibrillator and precipitating factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006. № 29. P. 619-626.
20. Thomas S.A., Friedmann E., Kao C.W. et al. Quality of life and psychological status of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Crit Care.* 2006. № 15. P. 389-398.
21. Stoddard M.F., Labovitz A.J., Stevens L.L. et al. Effects of electrophysiologic studies resulting in electrical countershock or burst pacing on left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 1988. № 116. P. 364-370.
22. Sweeney M.O., Sherfese L., DeGroot P.J. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm.* 2010. № 7. P. 353-360.
23. Moss A., Greenberg H., Case R. et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted de'brillator. *Circulation.* 2004. № 110. P. 3760-3765.
24. Fischer A., Silver M., Sterns L. et al. Underutilization of Remote Monitoring Systems After Receiving an Implantable Cardioverter Defibrillator Shock: Data From the Shock-Less Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012. Vol. 59. № 13. P. 1245-1510.
25. Borne R.T., Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. Epidemiology, Outcomes, and Therapeutic Approaches *JAMA Intern Med.* 2013. № 173 (10). P. 859-865.
26. Rauwolf T., Guenther M., Hass N. Ventricular oversensing in 518 patients with implanted cardiac defibrillators: incidence, complications, and solutions. *Europace.* 2007. № 9. P. 1041-1047.
27. Hsu S.S., Mohib S., Schroeder A. et al. T-wave oversensing in implantable cardioverter defibrillators. *J Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2004. № 11. P. 67-72.
28. Swerdlow C.D., Friedman P.A. Advanced ICD troubleshooting: Part I. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005. № 28. P. 1322-1346.
29. Kapa S., Curwin J.H., Coyne R.F., Winters S.L. Inappropriate Defibrillator Shocks from Depolarization — Repolarization Mismatch in a Patient with Hypertrophy Cardiomyopathy *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007. № 30. P. 1408-1411.
30. Kowalski M., Ellenbogen K.A., Wood M.A., Friedman P.L. Implantable cardiac defibrillator lead failure or myopotential oversensing? An approach to the diagnosis of noise on lead electrograms. *Europace.* 2008. № 10. P. 914-917.
31. Santos K.R., Adragao P., Cavaco D. et al. Diaphragmatic myopotential oversensing in pacemaker-dependent patients with CRT-D devices. *Europace.* 2008. № 10. P. 1381-1386.
32. Kleemann T., Becker T., Doenges K. et al. Annual Rate of Transvenous Defibrillation Lead Defects in Implantable Cardioverter-Defibrillators Over a Period of >10 Years *Circulation.* 2007. № 115. P. 2474-2480.
33. Koneru J.N., Kaszala K., Huizar J.F. et al. Lead Fracture: Incidence, Diagnosis and Preventing Inappropriate ICD Therapy. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2011. № 3. P. 409-420.
34. Swerdlow C.D., Gunderson B.D., Ousdigian K.T. et al. Downloadable software algorithm reduces inappropriate shocks caused by implantable cardioverter-defibrillator lead fractures: a prospective study. *Circulation.* 2010. № 122. P. 1449-1455.
35. Swerdlow C.D., Sachanandani H., Gunderson B.D. et al. Preventing overdiagnosis of implantable cardioverter-defibrillator lead fractures using device diagnostics. *J Am Coll Cardiol.* 2011. № 57. P. 2330-2339.
36. Swerdlow C.D., Ellenbogen K.A. Implantable Cardioverter-Defibrillator Leads Design, Diagnostics, and Management. *Circulation.* 2013. № 128. P. 2062-2071.
37. Tzeis S., Andrikopoulos G., Kolb C., Vardas P.E. Tools and strategies for the reduction of inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks. *Europace.* 2008. № 10. P. 1256-1265.
38. Gold M.R., Ahmad S., Browne K. et al. Prospective comparison of discrimination algorithms to prevent inappropriate ICD therapy: Primary results of the Rhythm ID Going Head to Head Trial. *Heart Rhythm.* 2012. № 9 (3). P. 370-377.
39. Jack C.M., Hunter E.K., Pringle T.H. et al. An external automatic device to detect ventricular fibrillation. *Eur Heart J.* 1986. May. № 7 (5). P. 404-411.
40. Olson W.H., Bardy G.H., Lund J. et al. Sensing and Detection of Ventricular Fibrillation from Human Epicardial Electrograms for an Implantable Pacer-Cardioverter-Defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988. № 11. 486 p.
41. Kroll M.W., Lehman M.H. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. The Engineering-Clinical Interface. Springer Science+Business Media, LLC; NY. 1996. 378 p.
42. Bardy G.H., Troutman C., Poole J.E. et al. Clinical experience with a tiered-therapy multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation.* 1992. № 85. P. 1689-1698.
43. Olson W.H., Peterson D.K., Ruetz L.L. et al. Discrimination of Fast Ventricular Tachycardia From Ventricular Fibrillation and Slow Ventricular Tachycardia for an Implantable Pacer-Cardioverter-Defibrillator Computers in Cardiology; IEEE Computer Society Press. 1993. P. 835-838.
44. Dekker L., Schrama T., Steinmetz F., Tukkie R. Undersensing of VF in a patient with optimal R wave sensing during sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004. № 27. P. 833-834.
45. Antolinós-Pérez M.J., García-Alberola A., Redondo-Bermejo B., Valdés-Chávarri M. Failure to Detect Ventricular Fibrillation in a Patient With an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Rev Esp Cardiol.* 2006. № 59 (5)ю. P. 515-518.
46. Гурвич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975. 231 с.
- Gurvich N.L. Osnovnye principy defibrillyacii serdca. M.: Medicina, 1975. 231 s.*
47. Wilkoff B.L., Fauchier L., Stiles M.K. et al. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Optimal Implantable Cardioverter-Defibrillator Programming and Testing. *Heart Rhythm.* 2016. № 13 (2). P. 50-86.
48. Tan V.H., Wilton S.B., Kuriachan V. et al. Impact of Programming Strategies Aimed at Reducing Nonessential Implantable Cardioverter Defibrillator Therapies on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* February 1. 2014. № 7 (1). P. 164-170.
49. Wilkoff B.L., Ousdigian K.T., Sterns L.D. et al. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* Jul 18. 2006. № 48 (2). P. 330-339.
50. Wathen M.S., DeGroot P.J., Sweeney M.O. et al, for the PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation.* October 26. 2004. № 110 (17). P. 2591-2596.
51. Arias M.A., Puchol A., Castellanos E., Rodriguez-Padial L. Anti-tachycardia pacing for ventricular tachycardia: good even after being bad. *Europace.* 2007. № 9. P. 1062-1063.
52. Schoels W., Steinhaus D., Johnson W.B. et al. Optimizing implantable cardioverter-defibrillator treatment of rapid ventricular tachycardia: Antitachycardia pacing therapy during charging. *Heart Rhythm.* 2007. № 4. P. 879-885.
53. Koneru J.N., Swerdlow C.D., Wood M.A., Ellenbogen K.A. Minimizing Inappropriate or «Unnecessary» Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks Appropriate Programming. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011. № 4. P. 778-790.
54. Swerdlow C.D., Gunderson B.D., Ousdigian K.T. et al. Downloadable algorithm to reduce inappropriate shocks caused by fractures of implantable cardioverter-defibrillator leads. *Circulation.* 2008. № 118. P. 2122-2129.
55. Wilkoff B.L., Williamson B.D., Stern R.S. et al. Strategic Programming of Detection and Therapy Parameters in Implantable Cardioverter-Defibrillators Reduces Shocks in Primary Prevention Patients Results From the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008. № 52. P. 541-550.
56. Moss A.J., Schuger C., Beck C.A. et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. MADIT-RIT Trial Investigators. *N Engl. J. Med.* 2012. № 367. P. 2275-2283.
57. Gasparini M., Proclemer A., Klersy C. et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013. May 8. № 309 (18). P. 1903-1911.
58. Auricchio A., Schloss E.J., Kurita T. et al. Low inappropriate shock rates in patients with single and dual/triple chamber ICDs using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST Trial Primary Results. *Heart Rhythm.* 2015. № 12. P. 926-936.

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРЕСАЖЕННЫМ СЕРДЦЕМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.И. Чистяков, М.Е. Горячев, Н.В. Емельянов, Ю.Д. Бричкин, А.Ю. Сморкалов,
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Сморкалов Андрей Юрьевич – e-mail: freedoc@rambler.ru

Дата поступления
28.12.2017

Пациент, 25 лет, с пересаженным семь лет назад сердцем по причине дилатационной кардиомиопатии был оперирован по поводу боковой кисты шеи справа. В операционной через 15–20 сек после премедикации реланиумом в дозе 0,15 мг/кг внутривенно возникла синусовая тахикардия с ЧСС 150–160 уд./мин. Другие показатели гемодинамики и ЭКГ не имели патологических изменений. Пациент наблюдался в течение 15 минут, тахикардия сохранялась на вышеуказанных цифрах. После исключения возможных осложнений и дополнительного введения фентанила для премедикации в дозе 0,001 мг начат вводный наркоз. Введен пропофол, проведена интубация трахеи после введения миорелаксантов. Поддержание анестезии осуществлялось севофлюраном. Через 35 минут в процессе операции тахикардия начала постепенно снижаться и через 65 минут достигла исходных показателей 80 уд./мин. Пациент после операции переведен в палату в стабильном состоянии. Повторная операция на шее, проведенная спустя три месяца после первой, без введения реланиума в составе премедикации, протекала без тахикардии и каких-либо особенностей. По нашему мнению, решение вопроса о генезе возникшей тахикардии после введения реланиума возможно только в процессе накопления опыта применения препаратов бензодиазепинового ряда у пациентов с пересаженным сердцем.

Ключевые слова: анестезия, премедикация, пересаженное сердце, реланиум, тахикардия.

The patient, 25 years old, with 7 years ago transplanted heart because of dilated cardiomyopathy operated on at the lateral neck cyst on the right. In the operating room immediately after intravenous sthe dose of relanium 0.15 mg/kg then emerged sinusova tachycardia with heart rate 150–160 per min. The patient was observed within 15 minutes, tachycardia continued on these figures. After the additional introduction of fentanyl for then in the dose of 0.001 mg, assess the condition to avoid possible complications of anaesthesia induction began. Propofol was introduced, tracheal intubation after the introduction of muscle relaxants. Basic anaesthesia – sevoflujuran. Over 35 minutes in the operation gradually began to decline and tachycardia through 65 minutes reached benchmarks 80 beats per minute. After the surgery, the patient will be admitted to a ward in stable condition. Reoperation on the neck, carried out after 3 months after the first, without introducing relanium in premedikation proceeded without tachycardia and any specifics. In our view, the issue of Genesis occurred after the introduction of relanium tachycardia may only experience in the process of applying drugs benzodiazepinovoogo stimulants in patients with transplanted heart.

Key words: anesthesia, premedication, transplanted heart, relanium, tachycardia.

По мере развития кардиохирургии в мире растет количество успешных трансплантаций сердца, соответственно увеличивается и число пациентов с пересаженным сердцем, поступающих впоследствии на оперативное вмешательство по различным поводам [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в анестезиологической защите пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе и с трансплантированным сердцем, от хирургического стресса, число осложнений и смертность в послеоперационном периоде остаются высокими. Достаточно часто возникают различные проблемы, связанные с особенностями проведения анестезии у вышеуказанной категории пациентов [3]. Данные проблемы могут быть устранимы, если хорошо знать особенности предоперационной подготовки и анестезии у таких пациентов [1, 3–5]. Естественно, пересаженное сердце не имеет симпатической и парасимпатической иннервации, а утрата вагусного влияния приводит к более высокой частоте сердечных сокращений в отличие от обычного сердца. Соответственно, денервированное сердце не способно реагировать рефлекторной тахикардией на гиповолемию или гипотонию любой этиологии, но сохраняет способность реагировать увеличением ударного объема в ответ на повышение в крови циркулирующих катехоламинов по механизму Франка–Старлинга [2, 6]. Риск возникновения осложне-

ний у таких пациентов определяется с применением таблицы для подсчета индекса риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (по L. Goldman, 1988). Выбор метода анестезии определяется характером оперативного вмешательства и предполагаемыми изменениями гемодинамики во время анестезии. Основная цель анестезиологического обеспечения данной категории больных – снизить вероятность побочных эффектов и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Основными задачами, стоящими перед анестезиологом, в этом случае являются: 1) правильный выбор анестетиков и способа анестезии в целом, учитывая, что денервированное сердце не способно реагировать рефлекторной тахикардией на гиповолемию или гипотонию любой этиологии (с осторожностью использовать регионарную анестезию); 2) коррекция гиповолемии, гипотонии и синдрома малого выброса, если он имеется; 3) своевременная диагностика и устранение интраоперационной ишемии миокарда.

В данной статье приводится клинический случай проведенной анестезии у пациента с пересаженным сердцем при некардиальной операции.

Пациент К., 25 лет, астенического телосложения, весом 60 кг, поступил в стационар в апреле 2017 г. на оперативное лечение с диагнозом: боковая киста шеи справа. Состояние после пересадки сердца в 2012 г. Киста на шее

появилось шесть месяцев назад. По данным УЗИ в проекции средней трети боковой поверхности шеи справа локализуется округлое образование размером 45x28 мм, содержащее подвижную взвесь и имеющее медиальную солидную структуру. Больному по плану предоперационного обследования в стационаре проведены все необходимые диагностические мероприятия: лабораторное клиничко-биохимическое исследование, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиоскопия (ЭхоКС) с определением функциональных параметров, спирография и т. д. При анализе всех лабораторно-инструментальных показателей патологических сдвигов обнаружено не было. При проведении ЭхоКС фракция выброса составила 54%, выявлены признаки незначительной диастолической дисфункции.

Разработан план анестезиологического пособия с учетом автономности работы сердца в результате полной денервации. С целью премедикации принято решение использовать бензодиазепины и наркотические анальгетики без атропина в силу полной денервации сердца. Вводную анестезию решено провести внутривенным введением пропофола, а поддержание анестезии – севофлюраном. Осуществлялся стандартный интраоперационный мониторинг: ЭКГ, SpO₂, EtCO₂, ЧСС, ЧД. Исходные показатели пациента: АД = 100/70 мм рт. ст., ЧСС = 90 в мин, ЧД = 14 в мин, SpO₂ = 97%. Центральное венозное давление (ЦВД) в предоперационном периоде не измерялось по причине отсутствия показаний. В операционной с целью премедикации больному был введен реланиум в дозе 0,08 мг/кг внутривенно. Сразу после введения реланиума (через 15–20 сек) у пациента возник приступ выраженной синусовой тахикардии с ЧСС = 160 в мин. Показатели АД при этом были 140/80 – 150/80 мм рт. ст. Клинических данных за анафилактическую реакцию нами отмечено не было. Учитывая, что пациент взят на операцию в удовлетворительном состоянии в плановом порядке, тахикардия в ответ на возможную гиповолемию также была исключена. Кроме того, накануне перед операцией пациент был осмотрен анестезиологом, тщательно собран анамнез, который не выявил причин возможной гиповолемии. Пациент был несколько заторможен на фоне введенного реланиума, общее состояние и самочувствие оставались удовлетворительными, жалоб не предъявлял. После пятнадцатиминутного наблюдения общее состояние пациента не изменилось, тахикардия сохранялась с ЧСС = 160 в мин, АД 130/70 мм рт. ст., ЧД = 14 в мин, SpO₂ = 96%. На ЭКГ-мониторе регистрировалась синусовая тахикардия с частотой 160 в минуту без признаков ишемии. Принято решение начать анестезию на фоне сохраняющейся тахикардии. Дополнительно в качестве средства для премедикации внутривенно введен фентанил в дозе 0,1 мг. Вводная анестезия: пропофол 2 мг/кг, листенон 0,15 мг/кг, Произведена интубация трахеи без особенностей с первой попытки. Продолжена анестезия севофлюраном 3 об.% с анальгезией фентанилом по 0,0016 мг/кг каждые 30 мин, миорелаксация поддерживалась рокурониумом 0,5 мг/кг. Через 10 мин после начала операции (25 мин после введения реланиума) на фоне общей анестезии состояние оставалось стабильным, тахикардия сохранялась. АД составляло 130/80 мм рт. ст., ЧСС = 150 в мин, SpO₂ = 100% на фоне ИВЛ с 50% O₂. Продолжено оперативное вмешательство. АД и сатурация кис-

лорода оставались в пределах нормы. Спустя 20 минут после начала операции (35 мин после введения реланиума) интенсивность тахикардии начала постепенно снижаться (на 4–5 уд./мин) и к моменту завершения операции (через 65 мин от начала введения реланиума) ЧСС составляла 80 уд./мин. Операция и анестезия протекали без особенностей, пробуждение пациента было спокойным. Общий объем инфузии в интраоперационном периоде составил 1000 мл раствора Рингера. Через 10 мин после прекращения подачи севофлюрана восстановилось сознание, адекватное дыхание и мышечный тонус. Больной был экстубирован и, учитывая трансплантацию сердца в анамнезе и эпизод периоперационной тахикардии, переведен в палату интенсивной терапии для динамического наблюдения со стабильными показателями гемодинамики и дыхания. При гистологическом исследовании операционного материала после операции выявлен злокачественный характер кисты и выставлен диагноз: рак щитовидной железы. Учитывая характер заболевания, решено после дообследования пациента провести повторную радикальную операцию.

В связи с эпизодом выраженной синусовой тахикардии после премедикации реланиумом во время первой операции было проведено углубленное исследование состояния сердечно-сосудистой системы пациента перед второй операцией для исключения всевозможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении повторного оперативного вмешательства. Никаких функциональных и лабораторных сдвигов, а также противопоказаний к оперативному вмешательству выявлено не было. Повторная операция выполнена спустя три месяца после первой. Учитывая особенности проведенной предыдущей анестезии, решено не включать реланиум в состав премедикации, так как возникшая тахикардия расценена нами как побочное действие реланиума (других причин тахикардии выявлено не было). В литературе описаны случаи анестезии у пациентов с некардиальными операциями после трансплантации сердца, когда в премедикации использовались препараты бензодиазепинового ряда. Однако их введение в дозе порядка 0,02 мг/кг не сопровождалось тахикардией [6].

Перед началом повторной операции исходные показатели гемодинамики и дыхания пациента составляли: АД = 150/90 мм рт. ст., ЧСС = 70–75 уд./мин, ЧД = 12 в минуту. С целью премедикации введен внутривенно фентанил в дозе 0,1 мг, после введения которого показатели гемодинамики оставались без изменений, тахикардия не отмечена. Вводная анестезия пропофолом и поддержание анестезии севофлюраном проводились идентичными дозами, что и при первом оперативном вмешательстве. Остальные препараты также вводились в том же режиме, что и при первой операции. Анестезия протекала без особенностей, приступов тахикардии в процессе анестезии не отмечалось. Показатели гемодинамики в периоперационном периоде были стабильными: АД = 110/70 – 130/80 мм рт. ст., ЧСС = 70–84 уд./мин. Учитывая данный факт, сделан вывод о том, что причиной, возникшей во время проведения первой анестезии тахикардии, явилось введение реланиума. Однако в инструкции по его применению в качестве побочного действия со стороны сердечно-сосудистой системы тахикардия не отмечена. Данные

литературы свидетельствуют о довольно частых явлениях брадикардии при пересаженном сердце, вплоть до АВ-блокады, которая в 20% случаев требует кардиостимуляции [1]. Побочное действие реланиума в виде тахикардии в литературе не описано.

В процессе обсуждения клинического случая сделан вывод, что синусовая тахикардия явилась результатом воздействия введенного реланиума. В связи с этим остаются невыясненными следующие вопросы, касающиеся описанного клинического случая:

1. Развившаяся реакция характерна только для данного пациента или характерна для всех пациентов после трансплантации сердца в связи с его денервацией.

2. Является ли тахикардия результатом прямого воздействия на миокард реланиума, которое, возможно, имеет место у некоторых без трансплантации сердца, но компенсируется вагусным влиянием на его автоматизм.

3. Реакция на реланиум является специфической реакцией конкретного донорского миокарда или реакцией организма реципиента.

4. Указанная тахикардия характерна только для реланиума (диазепама) или также и для некоторых других препаратов бензодиазепинового ряда. Решение этих вопро-

сов возможно только в процессе накопления опыта использования препаратов бензодиазепинового ряда, и в частности реланиума, для премедикации и анестезии у пациентов с трансплантированным сердцем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Batistaki C., Christodoulaki K., Nakou M., Kostopanagiotou G. General anaesthesia in a recent heart transplant recipient for endovascular aortic aneurysm repair. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2013. Vol. 41. № 2. P. 270-271.
2. Imamura T., Kinugawa K., Okada I. et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *International Heart Journal*. 2015. Vol. 56. № 2. P. 180-185.
3. Valerio R. Jr., Durra O., Gold M.E. Anesthetic considerations for an adult heart transplant recipient undergoing noncardiac surgery: a case report. *AANA Journal*. 2014. Vol. 82. № 4. P. 293-299.
4. Ramakrishna H., Jaroszewski D.E., Arabia F.A. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management (part-II). *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2009. Vol. 12. № 2. P. 155-165.
5. Spann J.C., Van Meter C. Cardiac transplantation. *Surg. Clin. North. Am.* 1998. № 78. P. 679-690.
6. Swami A.C., Kumar A., Rupal S., Lata S. Anaesthesia for non-cardiac surgery in a cardiac transplant recipient. *Indian. J. Anaesth.* 2011. № 55 (4). P. 405-407. 

УДК: 616.14-005.6-08-079-06:616.329-007.64

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.15; 14.03.02

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. РАЗРЫВ ДИВЕРТИКУЛА ПИЩЕВОДА, ИМИТИРУЮЩИЙ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Г.В. Ковалёва¹, Л.Ю. Королёва², Н.В. Аминева², Н.Н. Боровков², С.С. Кузнецов², Д.С. Злобина², К.И. Самсонова²,

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Ковалёва Галина Валентиновна – e-mail: kogaval@mail.ru

Дата поступления
25.12.2017

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) представляет собой актуальную проблему для клиницистов в виду широкой распространенности (100 на 100 000 населения) и высокой летальности. Мы представляем случай с 69-летним мужчиной, который поступил в наше отделение неотложной помощи. Он предъявлял жалобы на боль в груди, одышку, тахикардию и слабость. Кроме того, в анамнезе у пациента были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда в 2000 году. Дифференциальная диагностика проводилась между острым коронарным синдромом (ОКС) и ТЭЛА. Врачи диагностировали разрыв пищевода после КТ-ангиографии в течение пяти часов после пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Несмотря на усилия по стабилизации состояния пациента, была диагностирована смерть пациента. Этот случай иллюстрирует, что ТЭЛА может имитировать разрыв пищевода. Это требует проведения более тщательной дифференциальной диагностики, прежде чем принимать решение.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии, дифференциальная диагностика, разрыв пищевода.

Pulmonary embolism (PE) represents a clinical challenge for clinicians because of nonspecific presentations, including dyspnea, chest pain, and tachycardia. We present the case of a 69-year old man who was admitted to our Emergency Department. He complained on chest pain, dyspnea, tachycardia and weakness. In addition the patient had ischemic heart disease (IHD) and myocardial infarction in 2000. Differential diagnostic was carried out between acute coronary syndrome (ACS) and pulmonary embolism (PE). Doctors diagnosed oesophageal rupture after CT-pulmonary angiogram within 5 hours of patient's staying in the intensive care unit. The patient's death was verified in despite of the efforts to stabilize his condition. This case illustrates acute PE could mimic oesophageal rupture. That is why we should consider clinical presentations better before making a decision.

Key words: acute pulmonary embolism, differential diagnosis, esophageal rupture.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из труднодиагностируемых, склонных к рецидивированию заболеваний с летальностью, достигающей 30% [1, 2]. При этом более половины случаев ТЭЛА остаются нераспознанными при жизни пациента, так как в клинической картине преобладают бессимптомные либо «маскированные» формы, имитируя более распространенные сердечно-сосудистые или легочные заболевания [3]. ТЭЛА тесно связана с тромбозом глубоких вен (ТГВ), который в 80% случаев протекает бессимптомно. Этим в какой-то мере можно объяснить несвоевременность правильной диагностики ТЭЛА. В 25% случаев ТЭЛА больной погибает сразу, причем 70% умерших – это больные терапевтического профиля [1–3].

Нами проанализировано 90 случаев ТЭЛА, зарегистрированных у больных, лечившихся в кардиологическом и пульмонологическом отделениях Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (ОКБ). При жизни диагноз был установлен у 50 больных, у 40 больных – посмертно. Основную часть (75 человек) составили пациенты старше 40 лет. У большинства больных ТЭЛА развилась на фоне тяжелой сердечной недостаточности, у 10 пациентов – на фоне онкопатологии. У 43 человек имелись симптомы хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

В диагностике ТЭЛА использовались клинические, электрокардиографические, рентгенологические и эхокардиографические признаки, а также уровень Д-димеров в крови.

Анализ заболеваемости ТЭЛА по годам показал ее рост от 0,7% в 2003 году до 7,6% в последние годы. Из клинических симптомов наиболее часто встречались одышка (82% случаев), кашель (48% случаев), боли в грудной клетке (30% случаев), кровохарканье (22% случаев). Боли за грудиной стенокардического характера отмечались у 12% больных, а тахикардия – у 38%. У 48% больных наблюдались отеки нижних конечностей и у 22% – боли в правом подреберье. При ЭКГ-исследованиях признаки перегрузки правых отделов сердца выявлялись лишь у 34% больных, нарушения ритма и проводимости – у 48%. Более информативны оказались результаты рентгенологического исследования легких. Так, у 52% больных выявлялось расширение легочной артерии и корней легких на стороне поражения. Инфаркт легкого либо инфарктная пневмония диагностировались в 42% случаев; симптом Вестермарка выявлялся у 18% больных. При эхокардиографическом исследовании у всех больных с ТЭЛА выявлялась выраженная легочная гипертензия, у 29% обследованных – дилатация правого желудочка; расширение легочной артерии определялось у 25%. Недостаточность трикуспидального клапана имела место в 48% случаев. Тромб в просвете легочной артерии был обнаружен только в 2% случаев.

У всех больных уровень Д-димеров в крови превышал 500 мкг/л.

У 40 больных с нераспознанной при жизни ТЭЛА фигурировали следующие клинические диагнозы: инсульт (у 12 больных), инфаркт миокарда (у 15 больных), пневмония (у 10 больных), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ – у 3 больных). К нераспознанной ТЭЛА в наших наблюдениях привели «стертая» клиничес-

кая симптоматика и невозможность проведения ангиопульмонографии из-за недостаточной технической оснащенности медицинского учреждения до 2010 г. С открытием регионального сосудистого центра ангиопульмонография была внедрена в работу областной клинической больницы, что существенно улучшило прижизненную диагностику ТЭЛА у больных терапевтического профиля.

Сложность дифференциальной диагностики ТЭЛА в рутинной врачебной практике, отсутствие четких специфических клинических проявлений, значительная вариабельность клинической картины, складывающейся из различных сочетаний симптомов, побудили нас поделиться следующим клиническим наблюдением.

Больной П., 69 лет, доставлен в приемно-диагностическое отделение ОКБ в тяжелом состоянии с жалобами на одышку (более выраженную при физической активности и в горизонтальном положении), общую слабость, дискомфорт и боли в грудной клетке. Боли за грудиной, имевшие место, на момент поступления были купированы морфином.

Из анамнеза установлено, что пациент в 2000 г. перенес инфаркт миокарда. В дальнейшем его продолжали беспокоить приступы стенокардии напряжения. Наблюдался у кардиолога по месту жительства, но врачебные рекомендации не выполнял, от проведения селективной коронарографии (СКГ) отказывался.

Резкое ухудшение состояния произошло в 4 часа утра 4 января 2016 г., когда появились одышка в покое, резкая слабость, интенсивные давящие боли за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область, обильный пот, тошнота, рвота. Бригаду скорой помощи вызвал только около 13 часов. Врачами был диагностирован кардиогенный шок (гипотония 80/40 мм рт. ст.). После инъекции морфина и на инотропной поддержке дофамином был доставлен в приемное отделение областной клинической больницы с подозрением на инфаркт миокарда или ТЭЛА, откуда экстренно был переведен в реанимационное отделение кардиологического сосудистого центра.

Объективно: состояние крайне тяжелое. Кожные покровы бледные, влажные, диффузный цианоз. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах легких, хрипов нет. Частота дыхания 25/мин. Тоны сердца ритмичные,

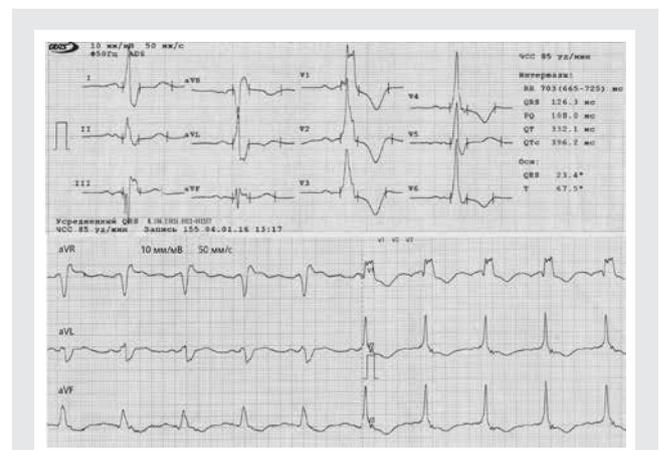


РИС.

Электрокардиограмма – полная блокада правой ножки пучка Гиса, диффузные нарушения процессов реполяризации.

приглушенные, умеренный акцент II тона в точке аускультации легочной артерии. АД – 80/40 мм рт. ст., частота сердечных сокращений и пульс – 104 уд./мин. Признаков застоя по большому кругу кровообращения не выявлено. Тропониновый тест отрицательный.

На электрокардиограмме (рис.) – полная блокада правой ножки пучка Гиса, диффузные нарушения процессов реполяризации (прежние электрокардиограммы не представлены). В общем анализе крови: гемоглобин – 97 г/л, лейкоциты – $12,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты – $425 \cdot 10^9$ /л.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: признаки выраженного пневмомедиастинума, двусторонней нижнедолевой пневмонии. Для исключения разрыва пищевода рекомендована фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

МСКТ ангиопульмонография. Исследование выполнено по стандартной программе внутривенным болюсным введением ультрависта 370 – 80 мл.

Заключение: признаков ТЭЛА крупных и мелких ветвей не выявлено.

За время нахождения в ОРИТ состояние больного оставалось крайне тяжелым и нестабильным. По тяжести состояния эндоскопическое исследование пищевода ему не проводилось. В 18:15 (через пять часов пребывания в блоке интенсивной терапии) произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут эффекта не дали.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: код по МКБ – X K22.5. Приобретенный дивертикул пищевода в нижней трети.

Осложнения основного заболевания: код по МКБ – X K22.3. Перфорация дивертикула пищевода.

Код по МКБ – X J98.5. Медиастинит. Пневмомедиастинум. Кардиопульмональный шок.

Код по МКБ – X J46. Асистолия от 04.01.2016 г.

Сопутствующие заболевания: код по МКБ – X I25.2. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2000 г.), наджелудочковая экстрасистолия, ХСН II А (IV ФК).

Код по МКБ – X I11.9. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4.

На аутопсии и при гистологическом исследовании был подтвержден разрыв дивертикула пищевода с последующим развитием острого гнойного медиастинита, пневмомедиастинума.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: истинный (приобретенный) дивертикул кардиального отдела пищевода с разрывом.

Осложнения основного заболевания: острый гнойный медиастинит. Пневмомедиастинум слева. Очаговый фибринозно-гнойный плеврит слева. Тотальные кортикальные некрозы почек. Острые эрозии слизистой желудка.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (кардиомегалия 550 г, толщина стенки левого желудочка 2,0 см). Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз передней стенки левого желудочка и заднеперегородочной области. Стеатоз печени. Хронический холецистит.

Данное клиническое наблюдение подчеркивает важность комплексного обследования больного с проведением по показаниям МСКТ, ангиопульмонографии для подтверждения или исключения ТЭЛА.

Дифференциальный ряд заболеваний и состояний при подозрении на ТЭЛА должен предусматривать не только наличие ОКС, острой сердечной недостаточности, бронхолегочных заболеваний, перикардита, пневмоторакса, но и возможное поражение органов средостения.

Таким образом, постановка диагноза ТЭЛА и дифференциальный диагноз в первую очередь должны быть основаны на умении врача использовать данные анамнеза, объективные признаки, косвенные признаки и сохранять настороженность в отношении ТЭЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Konstantinides S. et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014.

2. Бернштейн Л.Л. Тромбоэмболия лёгочной артерии: клинические проявления и диагностика в свете новых рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Кардиология*. 2015. № 4. С. 111-119.

Bernshhtejn L.L. Tromboe`mboliya lyogochnoj arterii: klinicheskie proyavleniya i diagnostika v svete novyx rekomendaczij Evropejskogo obshhestva kardiologov. Kardiologiya. 2015. № 4. S. 111-119.

3. Бокарев И.Н., Медведев А.П. Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. Рекомендации. Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова. 2016. 80 с.

Bokarev I. N., Medvedev A. P. Diagnostika, lechenie i profilaktika venozny`x trombozov i tromboe`mbolii lyogochnoj arterii. Rekomendaczii. Vserossijskaya Associazciya po izucheniyu trombozov, gemorragij i patologii sosudov im. A.A. Shmidta – B.A. Kudryashova. 2016. 80 s.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

М.В. Майорова², Н.Ю. Григорьева^{1,2}, А.Н. Кузнецов¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Нижний Новгород

Григорьева Наталья Юрьевна – e-mail: grigoreva28@mail.ru

Дата поступления
19.12.2017

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и кардиобезопасность долгосрочного лечения β 2-агонистами разной продолжительности действия у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и различными нарушениями ритма сердца. **Материал и методы.** Обследовано 55 больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей стабильной стенокардией I–III функционального класса (ФК) и наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, в возрасте от 44 до 77 лет (средний возраст $60,1 \pm 6,9$ года), в том числе женщин – 20 (36,4%), мужчин – 35 (63,6%). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемой терапии ХОБЛ. Пациенты 1-й группы (29 человек) в течение всего периода наблюдения в качестве базисной бронхолитической терапии получали β 2-агонист длительного действия индакатерол в дозе 150 мкг однократно в сутки. Пациенты 2-й группы (26 человек) получали β 2-агонист короткого действия фенотерол в дозе 400 мкг в сутки. Исходно, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения проведено комплексное обследование, включающее исследование функции внешнего дыхания (ФВД), тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) и суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ). **Результаты.** К 4-й неделе лечения у всех больных отмечалось уменьшение основных респираторных симптомов (шкала одышки MRC, SAT-тест). При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) в динамике через 6 месяцев лечения индакатеролом ОФВ1 увеличился на 7,8% от исходного ($p < 0,05$). В группе индакатерола за время наблюдения не выявлено значимого увеличения общего количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол ($p > 0,05$), в отличие от группы фенотерола. **Заключение.** Применение индакатерола в дозе 150 мкг в сутки у больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения в сочетании с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией не приводит к усугублению аритмий, что позволяет рекомендовать его данной категории пациентов под контролем показателей СМЭКГ через 1 и 6 месяцев лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения ритма сердца, β 2-агонисты.

Objective: to study the clinical efficacy and cardiovascular safety of long-term therapy with β 2-agonists of different duration of action in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) I–II in the stage of moderate exacerbation with concomitant ischemic heart disease (IHD) and cardiac arrhythmias. **Materials and methods.** 55 patients with COPD in combination with concomitant stable angina pectoris I–III functional class (FC) and supraventricular and ventricular extrasystole at the age of 44 to 77 years (average age $60,1 \pm 6,9$ years), including women – 20 (36,4%), men – 35 (63,6%) have been examined. All patients were divided into 2 groups depending on the COPD therapy received. Patients of group 1 (29 patients) received β 2-agonist long-acting indacaterol at a dose of 150 mcg once a day for the treatment COPD during the entire period of observation. Patients of group 2 (26 people) received a short-acting β 2-agonist fenoterol at a dose of 400 micrograms per day. Prior to and after 1,3 and 6 months the treatment a complex examination was carried out, including examination of respiratory function (ERF), a 6-minute walk test (6MWT) and electrocardiographic (ECG) monitoring. **Results.** By the 4th week of treatment noted decrease of the main respiratory symptoms. In dynamics after 6 months of treatment with indacaterol forced expiratory volume in 1 s increased by 7,8% of the initial ($p < 0,05$). In the indacaterol group, during the observation period, no significant increase of the total number of supraventricular and ventricular extrasystoles ($p > 0,05$), in contrast to the fenoterol group. After 6 months the treatment in the fenoterol group we registered a significant increase in the total number of supraventricular and ventricular extrasystoles ($p < 0,05$). **Conclusion.** The use of indacaterol in a dose of 150 mcg per day in patients with COPD I–II in the stage of moderate exacerbation in combination with supraventricular and ventricular extrasystole does not lead to aggravation of arrhythmias, it can be recommended for this category of patients under the control of ECG-monitoring after 1 and 6 months the treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiac arrhythmias, β 2-agonists.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой лидирующей причиной смерти в мире [1, 2]. Выявлено, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет около 50% от общего количества смертельных исходов [3, 4]. Отмечено, что кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смерти у больных с легкой и умеренной ХОБЛ [5].

Частота сочетания ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 18,7–58,3% [6]. При сочетании ХОБЛ и ИБС увеличивается частота регистрации сердечных аритмий и повышается риск развития нарушений ритма высокой градаций [7].

Патогенез нарушений ритма у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС носит мультифакториальный характер. Выделяют следующие пусковые механизмы аритмий: гипоксия, изменение плотности β-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, гиперсимпатикотония, наличие зон асинергии миокарда и его гипервозбудимость, гипокалиемия, гипомагниемия, респираторный ацидоз, прием бронходилатирующих препаратов [8].

При лечении больных ХОБЛ и ИБС должно учитываться негативное влияние бронхолитических препаратов на сердечно-сосудистую систему. Бесспорными лидерами по отсутствию воздействия на сердце среди базисных лекарственных средств для лечения ХОБЛ являются м-холинолитики. Антихолинергические препараты у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС не индуцируют тахикардию и повышение сердечного выброса [9]. Применение м-холинолитика тиотропия бромида у больных ИБС и ХОБЛ не сопровождается возникновением аритмий, нарушений гемодинамики и изменением вегетативного статуса пациента [10, 11]. Однако, отсутствие быстрого положительного эффекта по сравнению с β2-агонистами нередко заставляет врача отказаться от назначения этого класса бронхолитических препаратов у пациентов с нетяжелыми формами ХОБЛ в стадии обострения.

β2-агонисты посредством активации β-адренорецепторов сердца у больных с сопутствующей кардиальной патологией способны провоцировать ишемию, усугублять сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у больных ХОБЛ не было получено убедительных данных, указывающих на увеличение частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β2-агонистов длительного действия [12, 16, 17]. Имеются сведения, что использование у больных сочетанной кардиальной и легочной патологией метилксантинов и короткодействующих агонистов адренэргических рецепторов приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, усугублению безболевого ишемии миокарда, сердечных аритмий [13, 14]. Этот факт не исключает возможность их применения при наличии сопутствующей стабильной кардиальной патологии при условии тщательного контроля за показателями гемодинамики, а также электролитным балансом [15].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и кардиобезопасности долгосрочного лечения β2-агонистами разной продолжительности действия у больных ХОБЛ при ее сочетании с ИБС, имеющих различные нарушения ритма сердца.

Материал и методы

В исследование были включены 55 больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей стабильной стенокардией не выше III функционального класса (ФК) и наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией.

Были определены критерии исключения: тяжелая ХОБЛ; стенокардия выше III ФК; артериальная гипертония 3-й степени; вторичная артериальная гипертония; перенесенный в течение 6 месяцев до включения в исследование острый коронарный синдром и/или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); жизнеопасные нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность выше III ФК по классификации

ТАБЛИЦА.

Характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Пациенты, получающие индакатерол (n=29)	Пациенты, получающие фенотерол (n=26)	p
Средний возраст, лет	59,2±5,9	60,9±7,8	0,35
Пол, жен/муж	13/16 (44,8%/55,2%)	7/19(36,8%/63,2%)	0,26
Индекс массы тела, кг/м ²	25,7±3,4	29,2±4,0	0,02
Индекс курения, пачка/лет	8,5±4,8	7,4±4,6	0,36
Стадия ХОБЛ, GOLD 1/ GOLD 2	2/27 (6,9%/93,1%)	4/22 (15,3%/84,6%)	0,31
ОФВ1, % от д.в.	63,2±8,1	61,3±10,3	0,35
САТ тест, баллов	14,7±5,4	14,3±5,3	0,13
MRC, баллов	2,2±0,9	1,7±1,1	0,40
6ТМХ, метров	334,7±41,6	348,6±53,2	0,24
Стенокардия напряжения I ФК	5 (17,3%)	9 (34,6%)	0,21
Стенокардия напряжения II ФК	17 (58,6%)	8 (30,8%)	0,11
Стенокардия напряжения III ФК	7 (24,1%)	9 (34,6%)	0,55
Перенесенный ИМ	2 (6,9%)	4 (15,4%)	0,40
СД	2 (6,9%)	6 (23,1%)	0,09

Примечание: данные представлены в виде M±m и абсолютного числа пациентов (% от общего числа). ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, p – уровень статистической значимости.

Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; тяжелые нарушения функции печени и почек; бронхиальная астма; дыхательная недостаточность выше 2-й степени.

Диагноз ХОБЛ и степень тяжести бронхиальной обструкции подтверждались данными спирометрии, основанными на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [2].

Диагноз стабильной стенокардии был установлен на основании признаков, изложенных в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (ВНОК, 2008 г.) [18], и подтвержден данными суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ), нагрузочных проб (велозергометрия – ВЭМ-проба, стресс-ЭхоКГ). Функциональный класс тяжести стабильной стенокардии напряжения определялся в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (Самреану L, 1976). Сердечная недостаточность определялась на основании симптомов и признаков, изложенных в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности третьего пересмотра (ВНОК, 2013 г.).

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности пациенты получали терапию антитромбоцитарными препаратами, статинами, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, диуретиками, сартанами/ингибиторами АПФ. В роли ритмурежающего, антиангинального препарата выступал селективный β_1 -адреноблокатор бисопролол, имеющий наибольшую доказательную базу по эффективности и безопасности у больных ХОБЛ, имеющих сопутствующую ИБС [19–21].

Все больные имели ХОБЛ не выше средней степени тяжести в стадии умеренного обострения, не требующего назначения антибактериальных препаратов, но, согласно рекомендациям по ведению больных ХОБЛ, требующего курсового (при обострении ХОБЛ I стадии) или постоянного (начиная со II стадии ХОБЛ) приема бронхолитиков [2].

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от терапии ХОБЛ. Пациенты 1-й группы (29 человек) в течение всего периода наблюдения в качестве базисной бронхолитической терапии получали β_2 -агонист длительного действия индакатерол в дозе 150 мкг однократно в сутки. Пациенты 2-й группы (26 человек) получали β_2 -агонист короткого действия фенотерол в дозе 400 мкг в сутки. Сформированные группы (таблица) пациентов наблюдались амбулаторно в течение 6 месяцев.

Исходно, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения проводилась оценка выраженности клинической симптоматики ХОБЛ с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (MRC) и самоактуализационного (CAT) теста, а также оценка толерантности к физической нагрузке посредством теста 6-минутной ходьбы (ТБМХ).

Изменения легочной функции оценивались посредством спирометрии через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Спирометрическое исследование выполнялось на портативном спирометризаторе (Cestgraph HI-101, CHEST, Япония).

С целью оценки кардиобезопасности терапии ХОБЛ исходно, через 1 и 6 месяцев наблюдения проводилось СМЭКГ с помощью холтеровской кардиомониторной системы «Миокард-Холтер» (ООО «НИМП ЕСН», Россия).

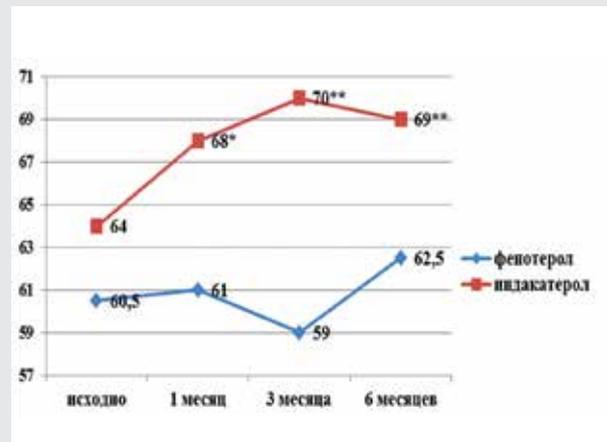


РИС. 1. Динамика ОФВ1 у больных исследуемых групп (% от д. в.).
Примечание: данные представлены в виде медианы, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,05$, где p – достоверность различий внутри группы индакатерола, p_1 – достоверность различий между изучаемыми группами.

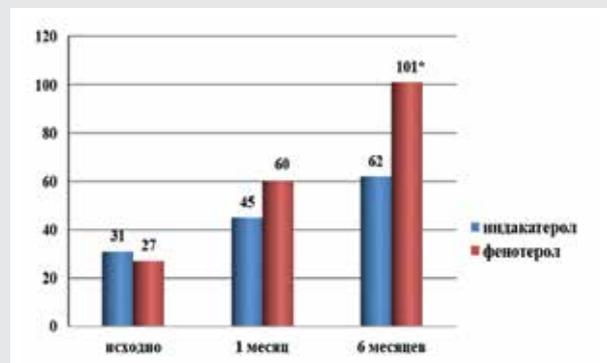


РИС. 2. Общее количество наджелудочковых экстрасистол по данным СМЭКГ исходно, через 1 и 6 месяцев наблюдения в наблюдаемых группах пациентов.
Примечание: данные представлены в виде медианы, * – $p < 0,05$, где p – достоверность различий в группе фенотерола в динамике через 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходными данными.

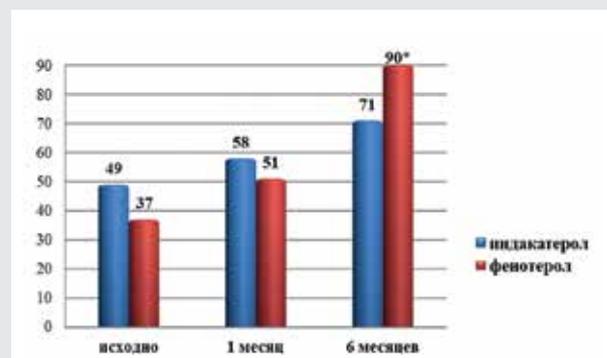


РИС. 3. Общее количество желудочковых экстрасистол по данным СМЭКГ исходно, через 1 и 6 месяцев наблюдения.
Примечание: данные представлены в виде медианы, * – $p < 0,05$, где p – достоверность различий в группе фенотерола в динамике через 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходными данными.

Статистическая обработка полученного материала была осуществлена с применением пакета компьютерных программ Statistica 10.0. При нормальном распределении использовался параметрический метод с вычислением *t*-критерия Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, о достоверности межгрупповых различий судили по *U*-критерию Манна-Уитни. Эффективность и кардиобезопасность лечения в динамике внутри групп оценивалась с помощью парного критерия Вилкоксона. Динамика повторных показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Фридмана. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

К шестому месяцу лечения у всех наблюдаемых пациентов отмечалось уменьшение основных респираторных симптомов (шкала одышки MRC, CAT-тест). Однако, следует отметить, что в группе индакатерола мы наблюдали достоверное уменьшение одышки и степени влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента уже к 4-й неделе лечения ($p < 0,05$).

Объективным способом оценки толерантности больных к нагрузкам является тест с 6-минутной ходьбой, по результатам которого у больных группы индакатерола через шесть месяцев наблюдения увеличилась переносимость физических нагрузок на 12,6% ($p < 0,05$). В группе фенотерола через 6 месяцев лечения также отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке, однако полученные результаты не достигли статистической значимости ($p = 0,068$). Сказать точно, за счет какого компонента – сердечного или легочного, пациенты стали лучше справляться с нагрузками, не представляется возможным. Ведь и в том, и в другом случае основным клиническим симптомом будет одышка, а она у коморбидных пациентов имеет смешанный характер, так как может быть проявлением ДН, ХСН и даже эквивалентом стенокардии.

При оценке функции внешнего дыхания основной показатель, характеризующий степень бронхиальной обструкции, ОФВ1 в динамике через 6 месяцев лечения индакатеролом увеличился на 7,8% от исходного ($p < 0,05$). В группе фенотерола нами не зарегистрировано статистически значимого увеличения ОФВ1 ($p > 0,05$). Долгосрочное влияние β_2 -агонистов фенотерола и индакатерола на степень бронхиальной обструкции (ОФВ1) представлено на рисунке 1.

Имеются данные о том, что применение агонистов адренэргических рецепторов с целью коррекции бронхообструкции при сочетании ИБС и ХОБЛ может способствовать развитию сердечных аритмий и усугубить ишемию миокарда [13]. С целью оценки проаритмогенного действия β_2 -агонистов разной продолжительности действия у больных ХОБЛ, имеющих сопутствующую ИБС, нами проведена оценка показателей сердечной деятельности, полученных в ходе СМЭКГ, исходно, через 1 и 6 месяцев лечения.

При анализе данных СМЭКГ (рис. 2, 3) в группе индакатерола за время наблюдения не выявлено значимого увеличения общего количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол ($p > 0,05$). На фоне терапии фенотеролом через 1 месяц наблюдения отмечалась тенденция к увеличению общего количества наджелудочковых экстрасистол ($p = 0,051$), через 6 месяцев нами зарегистрировано достоверное увеличение общего количества наджелудочковых экстрасистол ($p < 0,05$).

Заключение. Индакатерол в дозе 150 мкг/сут. у больных хронической обструктивной болезнью легких I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения является эффективным бронхолитическим средством. Применение индакатерола в дозе 150 мкг в сутки у больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения в сочетании с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией не приводит к значимому повышению эктопической активности миокарда, что позволяет рекомендовать его данной категории пациентов под контролем показателей СМЭКГ через 1 и 6 месяцев лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeloje D. Chua S. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015. № 5 (2).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated. 2014. www.goldcopd.org.
3. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце*. 2007. № 6 (6). С. 305–309.
Avdeev S.N., Bajmakanova G.E. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsienta, stradayushhego KHOBL. Kardio-pul'monologicheskie vzaimootnosheniya. Serdtse. 2007. № 6 (6). S. 305–309.
4. Cavailles, A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respiratory Review*. 2013. № 22. P. 454–475.
5. Bartolome R. Celli. Predictors of mortality in COPD. *Respiratory Medicine*. 2010. № 104. P. 773–779.
6. Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ИБС у больных ХОБЛ. *Медицинские новости*. 2007. № 9. С. 7–14.
Bova A.A. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu IBS u bol'nykh KHOBL. Meditsinskie novosti. 2007. № 9. S. 7–14.
7. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прощаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости*. 2013. № 4 (147). С. 12–17.
Korreja L.L., Lebedev T.YU., Efremova O.A., Proshhaev K.I., Litovchenko E.S. Problema polimorbidnosti pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i serdechno-sosudistykh zabolevanij. Nauchnye vedomosti. 2013. № 4 (147). S. 12–17.
8. Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Буланов Г.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические взаимосвязи, особенности терапии: учебно-методическое пособие. Н. Новгород: НижГМА, 2017. 28 с.
Kuznetsov A.N., Grigor'eva N.YU., Bulanov G.A. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa i khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: patogeneticheskie vzaimosvyazi, osobennosti terapii: uchebno-metodicheskoe posobie. N. Novgorod: NizhGMA, 2017. 28 s.
9. Fihn S.D., Gardin J., Abrams J. et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60 (24). P. 44–164.
10. Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А. Безопасность тiotропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2006. № 1. С. 94–96.
Krasnova YU.N., Petukhova E.A., Dzizinskij A.A. Bezopasnost' tiotropium bromida u bol'nykh KHOBL s soputstvuyushhej ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa. Pul'monologiya. 2006. № 1. S. 94–96.
11. Robert A. Wise et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *The New England Journal of Medicine*. 2013. № 369. P. 1491–1501.
12. Marc L. Decramer, Nicola A. Hanania, Jan O. Lötval, Barbara P. Yawn. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013. № 8. P. 53–64.

13. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012. № 52 (2). P. 36-40.

Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. *Osobennosti proyavleniya bezbolevoj ishemii miokarda u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni yu legkikh. Kardiologiya. 2012. № 52 (2). S. 36-40.*

14. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. РМЖ. 2014. № 5. С. 389.

Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. *Paradigma komorbidnosti: sintropiya KHOBL i IBS. RMZH. 2014. № 5. S. 389.*

15. Явелов И.С. О безопасности длительнодействующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология. 2007. № 1. С. 112-116.

Yavelov I.S. *O bezopasnosti dlitel'nodejstvuyushchikh β_2 -agonistov. Vzglyad kardiologa. Pul'monologiya. 2007. № 1. S. 112-116.*

16. Wortha H., Kian Fan Chungb, Felsec J. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. Respiratory Medicine. 2011. № 105 (4). P. 571-579.

Yorgancioglu A. *Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. An update for clinicians. Ther Adv Chronic Dis. 2012. № 3. P. 25-36.*

18. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр) / Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4. 2008. № 7 (6).

Diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii: Rossijskie rekomendatsii (vtoroy peresmotr) / Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Prilozhenie 4. 2008. № 7 (6).

19. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Некрасов А.А., Королева Т.В. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция верапамила у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (результаты двухлетнего наблюдения). Системные гипертензии. 2011. № 1. С. 22-25.

Grigor'eva N.YU., Kuznetsov A.N., Nekrasov A.A., Koroleva T.V. *Sravnitel'naya otsenka klinicheskoy ehffektivnosti i bezopasnosti β -adrenoblokatora bisoprolola i antagonista kal'tsiya verapamila u bol'nykh stabil'noj stenokardiej v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni yu legkikh (rezul'taty dvukhletnego nablyudeniya). Sistemnye gipertenzii. 2011. № 1. S. 22-25.*

20. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M., Kotlyar E., Mellemejaer S., Coleman C.F. et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol. 2010. № 55. P. 1780-1787.

21. Etrninan M., Jafari S., Carleton B., FitzGerald J.M. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2012. № 12. P. 48.

УДК: 159.9:616.89:616.12-008.46-036.12

Код специальности ВАК: 14.01.26

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОЛНОПРОТОЧНЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ «МЕДИНЖ-СТ»

А.Н. Молчанов¹, Э.М. Идов¹, И.В. Хрущёв¹, А.Б. Гамзаев², Д.А. Ананьев³, В.Н. Цеханович⁴, А.В. Богачев-Прокофьев⁵, И.И. Чернов⁶, Д.Б. Дробот⁷, А.Б. Глумсков⁸, С.В. Евдокимов⁸,

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»;

²ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул;

⁴ФГБУ «Омская областная клиническая больница»;

⁵ФНБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск;

⁶ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Астрахань;

⁷ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Красноярск;

⁸ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Пенза

Молчанов Андрей Николаевич – e-mail: amolchanov432@gmail.com

Дата поступления
05.02.2018

Введение: достижения современной клапанной хирургии в последние десятилетия несомненно связаны с внедрением новых технологий, прежде всего, с созданием новых моделей клапанных протезов, имеющих улучшенные гемодинамические характеристики. Пионером в этом отношении в нашей стране является ЗАО НПП «МедИнж», создавшее новый полнопроточный протез аортального клапана АДМ «МедИнж-СТ» и определившее очередной прорыв в конструкции механических протезов. **Цель работы:** представить результаты оценки клинических и гемодинамических показателей работы полнопроточного протеза аортального клапана «МедИнж-СТ». **Материалы и методы:** с 2015 года проводится обмен информацией между восьмью кардиохирургическими центрами России по исследованию АДМ «МедИнж-СТ» ЗАО НПП «МедИнж», имплантированных в аортальную позицию 112 пациентам. **Результаты исследования:** достоверное снижение пикового градиента сразу после операции и на протяжении всего времени исследования, постепенное нарастание фракции выброса как показатель адекватной работы левого желудочка в сумме отражают хорошую работы полнопроточного протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции. Большинство пациентов после аортального протезирования в средне-отдаленном послеоперационном периоде перешло в I и II функциональные классы сердечной недостаточности по классификации NYHA (88%), 12% пациентов остались в III функциональном классе, что в совокупности с увеличением фракции выброса левого желудочка свидетельствует об эффективном восстановлении внутрисердечной гемодинамики. Формирование ламинарного транспротезного тока крови на полнопроточном протезе «МедИнж-СТ», сходного с таковым при нативном клапане, способствует отсутствию внутрисосудистого гемолиза. **Выводы:** клинические и гемодинамические показатели в ближайшем и средне-отдаленном послеоперационном периоде дают возможность хорошей оценки функционирования полнопроточного механического протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции.

Ключевые слова: механический протез клапана сердца, полнопроточный двухстворчатый протез, аортальный порок.

Introduction. The achievement of modern valvular surgery in recent decades is undoubtedly associated with the introduction of new technologies, primarily with the creation of new models of valvular prostheses that have improved hemodynamic characteristics. The pioneer in this respect in our country is ZAO NPP «MedInzh», which created a new full-flow prosthetic aortic valve ADM «MedInzh-ST» and determined another breakthrough in the construction of mechanical prostheses. **Objective.** To present the results of evaluation of clinical and hemodynamic parameters of full-flow prosthetic aortic valve «MedInzh-ST». **Materials and conclusions.** Since 2015, there has been an exchange of information between the eight cardiosurgical centers in Russia for the research of ADM MedInzh-ST of ZAO NPP MedInzh implanted in the aortic position in 112 patients. **Results of the study.** A significant reduction in the peak gradient, immediately after the operation and throughout the study period, the gradual increase in the ejection fraction as an indicator of adequate left ventricular work, in total, reflects the good work of the full-flow prosthesis «MedInzh-ST» in the aortic position. Most patients after aortic prosthetics in the mid-to-late postoperative period switched to the I and II functional class of heart failure according to the NYHA classification (88%), 12% of patients remained in the third functional class, which, together with the increase in the left ventricular ejection fraction, restoration of intracardiac hemodynamics. The formation of laminar transplant blood flow on the full-flow prosthesis «MedInzh-ST», similar to that of the native valve, contributes to the absence of intravascular hemolysis. **Conclusions.** Clinical and hemodynamic parameters in the near and mid-term postoperative period make it possible to evaluate the functioning of the full-flow mechanical prosthesis «MedInzh-ST» in the aortic position

Key words: mechanical prosthesis of the heart valve, full-flow bivalve prosthesis, aortic defect.

Введение

С момента имплантации первого механического клапана в аортальную позицию прошло более 50 лет [1]. Протезирование аортального клапана по сей день остаётся золотым стандартом хирургического лечения пациентов с аортальными пороками, имея низкие показатели летальности и осложнений, позволяющие увеличить продолжительность и качество жизни больных [2]. Для выполнения данной операции у определённой категории пациентов наиболее часто используются механические протезы [3].

Неотъемлемой частью в работе механического клапана является агрессивный контакт форменных элементов крови с механическими узлами протеза, что, в свою очередь, может вызывать травму последних с последующим гемолизом [4]. Приоритетным направлением в создании искусственных клапанов сердца является создание протезов с максимально возможным эффективным отверстием, уменьшающим послеоперационный транспротезный градиент и являющимся залогом хороших показателей работы протеза как в ближайшем, так и в отдалённом послеоперационном периоде [5]. Полнопроточные протезы клапанов сердца «МедИнж-СТ» являются модернизацией широко применяемых в кардиохирургии двустворчатых протезов клапанов сердца «МедИнж-2» производства ЗАО НПП «МедИнж». В отличие от известных рыночных моделей протезов клапанов сердца, таких как St. Jude Medical, Sorin Bi Carbon, МедИнж-2 и др., в клапанах «МедИнж-СТ» запирающий элемент выполнен в виде двух цилиндрических сегментов, охватывающих поток крови через клапан с внешней стороны [6] (рис.).

Благодаря такому конструктивному решению уменьшаются градиенты давления, увеличивается эффективное отверстие протеза, достигается центральный транспротезный поток, что, в свою очередь, нивелирует турбулизацию последнего, моделируя нативный поток крови через отверстие аортального клапана, характерный естественному, и снижает травму форменных элементов крови [7]. Добиться максимально возможного эффективного отверстия протеза, а также поиск конструктивных решений, препятствующих агрессивному воздействию на форменные элементы крови, явились для создателей приоритетными задачами в разработке механического протеза «МедИнж-СТ» [6].

Цель работы: проанализировать клинические и гемодинамические результаты изолированного протезирования аортального клапана полнопроточным протезом «МедИнж-СТ».

Материал и методы

В соответствии с критериями включения и критериями исключения: гипертрофическая кардиомиопатия, наличие внутрисердечных образований, критически сниженная фракция выброса левого желудочка, из всех пациентов с имплантированными в аортальную позицию протезами клапанов сердца АДМ «МедИнж-СТ» в исследование включены 112 пациентов. По гендерному принципу мужчин было 85 (76%) человек, женщин – 27 (24%) человек. Возраст пациентов составлял от 21 до 76 лет, в среднем 57±20 лет. По данным клинической оценки пациентов до операции 37% пациентов имели II, 57% – III и 4% – IV класс сердечной недостаточности по NYHA. В большинстве случаев пациенты до операции имели синусовый ритм (101 пациент – 90%), в 11 случаях (10%) – нарушения ритма сердца в виде наджелудочковых тахикардий. Этиология клапанных пороков, которая послужила причиной вмешательства на клапане, включала в себя: кальциноз – в 85 случаях, структурное ухудшение естественного клапана – в 82 случаях, дегенеративный порок – в 62 случаях, врожденный порок – в 23 случаях, ревматический порок – в 17 случаях. В четырех случаях сопутствовал миксоматоз митрального клапана. Техника выполнения операций существенно не отличалась. Во всех случаях был использован стандартный доступ к

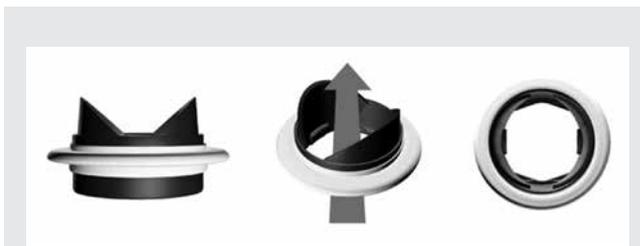


РИС.

Трёхмерное изображение механического двустворчатого протеза аортального клапана «МедИнж-СТ».

аортальному клапану через полную, срединную сернотомию. Операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения, нормотермии, антеградной кровяной кардиоплегии.

Отдаленное исследование проведено у 74 пациентов. Общее количество пациенто-лет составило 49,3. Всем пациентам до операции и в послеоперационном периоде с периодичностью в три месяца оценивались показатели свертывающей системы крови и маркеров гемолиза эритроцитов. Проводилась ультразвуковая оценка линейных размеров левого желудочка и гемодинамические характеристики аортального протеза с такой же периодичностью. Измерение диаметра фиброзного кольца аортального клапана выполнялось по стандартной методике: по длинной оси левого желудочка в фазу систолы при полностью открытых створках клапана. Пиковые и средние значения градиентов давления определяли в импульсном волновом и постоянном волновом доплер-режиме. Фракция выброса определялась по общепринятой формуле [7].

Оценка свертывающей системы крови и данных, свидетельствующих за внутрисосудистый гемолиз, как следствие травмы форменных элементов крови, проводилась до операции и в течение одного года после вмешательства с интервалом в три месяца. Оценивались гемостезиологические показатели, такие как ПТИ, МНО, АЧТВ. Оценка гемолиза эритроцитов осуществлялась на основании данных общего количества эритроцитов, гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов и фермента ЛДГ [10].

Результаты и их обсуждения

Данные эхокардиографических исследований перед операцией, сразу после операции и в течении одного года с интервалом в три месяца представлены в таблице 1.

Сравнивая гемодинамические показатели работы полнопроточного аортального протеза «МедИнж-СТ» в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах, были получены следующие данные. Снижение пикового градиента аортального клапана в первые сутки после операции зарегистрировано для всех размеров протеза. Максимальное снижение трансортального градиента (свыше 90 ммHg) определялось для протеза диаметром 21 мм. В среднем на 28 ммHg снизился трансортальный градиент в послеоперационном периоде для протезов размером 27 мм, что являлось самым низким показателем для протезов всех размеров. Отдаленные результаты ЭхоКГ отражают последующее планомерное снижение пиковых транспротезных градиентов, что свидетельствует о хорошей функции протеза с течением времени. Оценивая функцию работы левого желудочка, отмечается положительная динамика нарастания фракции выброса в отдаленном послеоперационном периоде для всех размеров полнопроточных протезов «МедИнж-СТ». Достоверное снижение пикового градиента, сразу после операции и на протяжении всего времени исследования, постепенное нарастание фракции выброса, как показатель адекватной работы левого желудочка, в сумме отражают хорошую работу полнопроточного протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции.

Большинство пациентов после аортального протезирования перешло в I и II функциональные классы сердечной

недостаточности по классификации NYHA (88%), 12% пациентов остались в III функциональном классе, что в совокупности с увеличением фракции выброса левого желудочка свидетельствует об эффективном восстановлении внутрисердечной гемодинамики.

В послеоперационном периоде 92% пациентов имели синусовый ритм, у 8% была фибрилляция предсердий, потребовавшая в последующем назначения антиаритмических препаратов и наблюдения аритмолога.

Общие данные годовичного лабораторного наблюдения представлены в таблице 2.

Рассматривая лабораторные показатели через 3, 6, 9 и 12 месяцев, оценивалась вероятность гемолиза форменных элементов крови, вступающих в контакт с механическими узлами протеза и поверхностью створок. За время наблюдения количество эритроцитов не имело значительных колебаний и оставалось в пределах нормы, содержание гемоглобина крови имело тенденцию к росту с

ТАБЛИЦА 1.
ЭхоКГ показатели функционирования протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции в динамике

	Размер протеза (мм)	Пиковый градиент (ммHg)	Средний градиент (ммHg)	Фракция выброса (%)
До операции	21	91,3	54,5	64
	23	75,9	45,3	59
	25	64,8	38,8	58
	27	44,5	23,5	63
	29	63	38,5	37
После операции	21	11	7	62
	23	22,6 ± 6,5	11,4 ± 3,9	58
	25	19,2 ± 5,9	9,9 ± 3,3	55
	27	15,8 ± 3,8	8,0 ± 2,4	60
	29	16	8	35
Отдаленные результаты	21	10,3	5,6	64
	23	21,2 ± 7,7	10,9 ± 4,4	65
	25	18,1 ± 6,3	9,4 ± 3,7	63
	27	11,3 ± 2,4	5,6 ± 1,6	65
	29	14	7	49

ТАБЛИЦА 2.
Лабораторные данные свертывающей системы крови и признаков гемолиза эритроцитов в послеоперационном периоде

	Лабораторные данные после операции			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,58	4,7	4,5	4,55
Гемоглобин (Г/л)	129,7	138,1	134,1	135,7
Гаптоглобин (Г/л)	7,71	19,44	24,5	6,43
ЛДГ (Ед/л)	275,4	345,2	299,4	320,3
ПТИ (сек)	32,4	34,1	27,6	27,7
МНО	2,7	2,55	2,86	2,6
АЧТВ (сек)	42	42,3	43,1	47
Ретикулоциты (%)	4,18	5,76	3,63	4,56

течением времени. К 12 месяцам исследования средний показатель содержания гемоглобина был на уровне 135,7 г/л, количество эритроцитов – 4,55 (10^{12} /л). Количество ретикулоцитов, концентрация ферментов внутрисосудистого гемолиза эритроцитов, таких как гаптоглобин и ЛДГ, не превышали границ нормы на всех этапах исследования, что также свидетельствует в пользу отсутствия внутрисосудистого гемолиза. При индивидуальном подборе дозы непрямых антикоагулянтов за весь период исследования поддерживались должные показатели гипокоагуляции для пациентов с искусственными клапанами сердца.

Осложнения. В ранний послеоперационный период зафиксировано два случая мозгового неврологического дефицита (1,8% от количества пациентов). Один случай постоянного мозгового неврологического дефицита (ОНМК) через 44 дня после операции, ОНМК – ишемический инсульт в бассейне правой СМА с левосторонней гемипарезией.

Летальность. Госпитальная летальность составила 9%. Во всех случаях причина смерти не была клапанозависимой. Отдаленная летальность возникла в одном случае через четыре месяца после операции. После одного года летальных случаев, связанных с работой протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции, не наблюдалось.

Выводы

1. Достоверное снижение пикового градиента на протяжении всего времени исследования, достоверное постепенное нарастание фракции выброса левого желудочка как показатели адекватной работы левого желудочка в сумме отражают хорошую работу полнопроточного протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции.

2. Конструкция полнопроточного протеза аортального клапана «МедИнж-СТ» и адекватная антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде, вероятно, способствуют снижению риска тромбоза протеза клапана.

3. Формирование ламинарного транспротезного тока крови на протезе «МедИнж-СТ», сходного с таковым при нативном клапане, создаёт условия отсутствия гемолиза, что не выявлено ни в одном случае на всех этапах наблюдения.

4. Клиническая оценка общего состояния пациентов после операции, на основании классификации сердечной недостаточности по NYHA, даёт возможность хорошей оценки функционирования протеза «МедИнж-СТ» в аортальной позиции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орловский П.И., Гриценко В.В., Юхнев А.Д., Евдакимов С.В. Искусственные клапаны сердца / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. СПб. 2007. С. 139-210.

Orlovski P.I., Gricenko V.V., Iuhnev A.D., Evdakimov S.V. Iskusstvennye klapani serdca / pod red. akad. RAMN Ju.L. Shevchenko. SPb. 2007. S. 139-210.

2. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месхишвили В.В. Болезни аортального клапана. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. С. 10-23.

Dzemeshevich S.L., Stivenson L.U., Aleksii-Meshishvili V.V. Bolezni aortalnogo klapana. M.: GEOTAR-Med, 2004. S. 10-23.

3. Emery R., Emery A., Knutsen A. et al. Aortic valve replacement with a mechanical cardiac valve prosthesis // *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. Cohn L. N.Y. Chicago. San Francisco: McGraw Hill Medical, 2008. P. 841-854.

4. Юхнев А.Д., Орловский П.И., Гриценко В.В. Гидродинамические исследования искусственного клапана сердца «МедИнж2» // Протезы клапанов сердца «МедИнж» в хирургии клапанных пороков сердца: сб. трудов. М. 2004. С. 163-172.

Iuhnev A.D., Orlovski P.I., Gricenko V.V. Hidrodinamicheskie issledovaniia iskusstvennogo klapana serdca «MedInj2» // Protezy klapanov serdca «MedInj» v hirurgii klapannyh porokov serdca: sb. trudov. M. S. 163-172.

5. Шихвердиев Н.Н., Фирсов А.А. Персональное прогнозирование в кардиохирургии // Современные технологии хирургической коррекции пороков сердца с учетом их естественного развития (проблемы и решения): мат-лы сессии. Новосибирск. 1995. С. 120-121.

Shihverdiev N.N., Firsov A.A. Personalnoe prognozirovanie v kardiokirurgii // Sovremennye tehnologii hirurgicheskoi korrektsii porokov serdca s uchetom ih estestvennogo razvitiia (problemy i resheniia): mat-ly sessii. Novosibirsk. 1995. S. 120-121.

6. Бокерия, Л.А., Никитина Т.Г., Скопин И.И. Протезы клапанов сердца «МедИнж» в хирургии клапанных пороков сердца: сб. трудов. Ч. II. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. С. 118-124.

Bokeriia, L.A., Nikitina T.G., Skopin I.I. Protezy klapanov serdca «MedInj» v hirurgii klapannyh porokov serdca: sb. trudov. Ch. II. M.: Izdatelstvo NCCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009. S. 118-124.

7. Евдакимов С.В., Филиппов А.Н., Гончаров Э.В. Эволюция протеза клапана сердца «МедИнж» // Протезы клапанов сердца «МедИнж» в хирургии клапанных пороков сердца: сб. трудов. М. 2004. С. 134-144.

Evdokimov S.V., Filippov A.N., Goncharov E.V. Evoliuciia proteza klapana serdca «MedInj» // Protezy klapanov serdca «MedInj» v hirurgii klapannyh porokov serdca: sb. trudov. M. 2004. S. 134-144.



ПИЛОТНАЯ ОЦЕНКА ГРУППЫ ПСИХО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю.В. Залеская, О.А. Коротенко, А.С. Джумагулова, Р.Б. Кыдыралиева,
В.И. Тен, Т.А. Нелюбова, Д.М. Мирбакиева, И.С. Сабилов,

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, Киргизская Республика, г. Бишкек

Залеская Юлиана Владимировна – e-mail: jzaleskaya@gmail.com

Дата поступления
15.01.2018

Цель исследования: провести комплексную оценку психо-социальных факторов риска (типа личности Д, тревоги, депрессии), социально-демографического и клинического статуса у больных киргизской этнической группы с коронарной болезнью сердца (КБС). **Материал и методы:** в условиях стационара у 129 пациентов киргизской этнической группы с КБС (81 мужчина и 48 женщин, средний возраст составил 59,5±5,6 года), подписавших информированное согласие на участие в исследовании, учитывались социально-демографические, клинические данные. Врачом-кардиологом проведена идентификация типа личности Д (опросник DS-14), тревоги и депрессии (шкалы Гамильтона). **Результаты:** у обследованных выявлено преобладание факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни (дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение), а также низкая приверженность к приему препаратов (статины, нитраты, кальций-блокаторы, мочегонные) на догоспитальном этапе. Тип личности Д идентифицирован у 31% респондентов, тревога – у 10%, депрессия – у 3,8%. Групповое сочетание нескольких психо-социальных факторов выявлено у 9,1%. Наиболее часто сочетались тип личности Д и тревога. В группе с типом Д статистически значимо преобладали проявления тревоги, депрессии и лица, не имеющие партнера. **Выводы:** применение врачом-кардиологом валидизированных опросников увеличило в 2 раза выявляемость тревожно-депрессивных расстройств у лиц с КБС. Учитывая наличие у больных факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни, низкую приверженность к приему базисных препаратов, высокую встречаемость и групповое сочетание психо-социальных факторов риска, введение процедуры комплексной оценки типа личности Д, тревоги и депрессии в схему обследования может быть одним из путей к оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных с КБС.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, психо-социальные факторы риска, тип личности Д, тревога, депрессия.

Objective: to carry out the integrated assessment of psycho-social risk factors (type D personality, anxiety, depression), socio-demographic and clinical in Kyrgyzs with coronary heart disease (CHD). **Methods:** in 129 Kyrgyzs with CHD (81 men and 48 women, mean age 59,5±5,6 years) admitted to the hospital and signed up the informed consent for participation in the study, socio-demographic and clinical data were recorded. Identification the type D personality (questionnaire DS-14), anxiety and depression (Hamilton scales) were carried out by cardiologist. **Results:** in examined patients the bias of risk factors connected with unhealthy lifestyle (dyslipidaemia, arterial hypertension, obesity) and low adherence to pre-admission medicines intake (statins, nitrates, calcium-blockers, diuretics) were detected. Type D personality was identified in 31% of respondents, anxiety – in 10%, depression – in 3,8%. The group combination of several psycho-social risk factors was detected in 9,1%. Type D personality and anxiety were combined more frequently. In type D group the displaying of anxiety and depression and lack of partner were significantly prevalent. **Conclusions:** the application of validated questionnaires by cardiologist increased the anxiously-depressive disorders detectability in persons with CHD in two times. Considering the presence of risk factors connected with unhealthy lifestyle, low adherence to based medicines intake, high occurrence and group combination of psycho-social risk factors, the implementation of integrated type D personality, anxiety and depression assessment into check up may be one of the ways to medioprophyllactic optimization in patients with CHD.

Key words: coronary heart disease, psycho-social risk factors, type D personality, anxiety, depression.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения Киргизская Республика по уровню смертности от сердечно-сосудистой патологии отнесена к странам очень высокого риска, где показатели летальности в два раза превышают показатели стран низкого риска (450/100 000 у мужчин и 350/100 000 у женщин). Наибольший процент среди причин смерти приходится на коронарную болезнь сердца (КБС) [1]. В рамках мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от КБС наряду с традиционными факторами активно изучаются психо-социальные факторы риска, однако процедура их выявления еще не включена в обязательную

модель обследования, поэтому у большинства кардиологических пациентов данные факторы остаются нераспознанными [2]. Научный прецедент для кардиологов создает так называемый тип личности Д, характеризующийся тенденцией испытывать негативные эмоции и подавлять их выражение при взаимодействии с людьми в обществе [3]. Среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями тип Д наиболее часто встречается у больных с КБС (в среднем от 15 до 45%) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, хотя ряд исследований последних лет показал разноречивые результаты. Возможно, это объясняется влиянием различных

средовых факторов, присущих европейским и азиатским популяциям [4]. По данным некоторых авторов, тип Д чаще сочетается с такими патологическими состояниями, как тревога и депрессия, что усиливает их совместное негативное влияние на течение и прогноз КБС [5]. В Киргизской Республике данная личная конструкция, а также ее сочетание с другими психо-социальными факторами (тревога, депрессия) не изучались.

Цель исследования: провести комплексную оценку психо-социальных факторов риска (типа личности Д, тревоги, депрессии), социально-демографического и клинического статусов у больных киргизской этнической группы с КБС.

Материал и методы

Методом сплошной статистической выборки обследовано 365 пациентов с коронарной болезнью сердца, госпитализированных в стационар Национального центра кардиологии и терапии (Бишкек, Киргизская Республика) с 1 марта по 31 мая 2016 года. Критериями исключения из исследования были острый коронарный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, онкологические заболевания, патология щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз), психические заболевания в анамнезе. Диагноз КБС устанавливался при наличии положительного опросника Роузе, документированной ишемии миокарда и/или перенесенного острого инфаркта в анамнезе. Шесть пациентов отказались от участия в исследовании. В итоге в медико-статистическую модель обследования были включены 129 пациентов с КБС киргизской этнической группы: 81 мужчина (62,7%) и 48 женщин (37,2%), подписавших информированное согласие на участие в исследовании, проведение которого было одобрено Этическим комитетом. Средний возраст обследованных составил $59,5 \pm 5,6$ года. Обследование выполнялось врачом-кардиологом по трем блокам: социально-демографическому, клиническому и психологическому. В социально-демографическом блоке учитывались пол, возраст, социальное положение (работает, не работает, пенсионер, инвалид), наличие партнера (категория «замужем/женатый/живущий с партнером») или его отсутствие (категория «разведенный/вдовый/живущий без партнера»). В разделе клинического блока фиксировались диагноз, лабораторно-инструментальные данные, факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, дислипидемия), перечень препаратов (антиагреганты, статины, бета-блокаторы, кальций-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, мочегонные), принимаемых в течение последнего месяца до госпитализации. В разделе психологического блока учитывалось наличие или отсутствие одной и более специфических жалоб пациентов (беспокойство, раздражительность, нарушения сна, подавленное настроение, повышенная утомляемость), позволяющих заподозрить наличие тревоги или депрессии, зафиксированные врачом в истории болезни в день поступления пациента в стационар. Тип личности Д оценивался с помощью опросника DS-14, состоящего из двух 7-пунктовых шкал, характеризующих негативную возбудимость (тенденцию испытывать негативные эмоции) и социальное подавление (склонность пациентов к подавлению отрицательных эмоций при социальном взаимодействии) [6]. Тип личности Д диагностировался, если сумма баллов как по шкале негативной возбудимости, так и социального подавления составляла 10 баллов и выше. Тревога диагностировалась по шкале Гамильтона при общей сумме баллов более 17.

ТАБЛИЦА 1.
Социально-демографическая и клиническая характеристики пациентов

Показатели	n (%)
Пенсионеры	49 (37,9)
Инвалиды 2-й группы	39 (30,2)
Работающие	30 (23,5)
Неработающие	2 (1,5)
Женат/замужем/с партнером	103 (79,8)
Разведен/вдовый/без партнера	26 (20,1)
Артериальная гипертензия	89 (68,9)
Сахарный диабет	29 (22,4)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	51 (39,5)
Курение	17 (13,5)
Дислипидемия	103 (79,8)
Постинфарктный кардиосклероз	39 (30,2)
ФВ < 50%	60 (46,5)
Многососудистое поражение КА	12 (9,3)
Статины	31 (24)
Антиагреганты	93 (72)
Бета-блокаторы	84 (65,1)
Кальций-блокаторы	37 (28,6)
Нитраты	26 (20,1)
Мочегонные	22 (17)
Ингибиторы АПФ	54 (41,8)

Примечание: n – число случаев.

ТАБЛИЦА 2.
Социально-демографическая и клиническая характеристики пациентов в двух группах

Показатели	Идентифицированный тип Д (n=40), %	Тип Д отсутствует (n=69), %	P
Социально-демографический блок			
Средний возраст, лет	57,8 \pm 9,0	60,1 \pm 8,0	0,140
Мужчины	70	59,5	0,259
Женщины	30	41,5	0,512
Пенсионеры	30	41,5	0,213
Инвалиды 2-й группы	37,5	27,2	0,247
Работающие	22,5	23,5	0,892
Неработающие	6,3	0,0	0,461
Женат/замужем/с партнером	65	86,5	0,004
Разведен/вдовый/без партнера	35	13,5	0,004
Клинический блок			
Артериальная гипертензия	73,5	62,5	0,209
Сахарный диабет	22,5	22,4	0,997
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	35	41,5	0,483
Курение	13,5	13,0	0,946
Дислипидемия	84,6	80,4	0,580
Постинфарктный кардиосклероз	31,4	27,5	0,653
ФВ < 50%	52,5	41,5	0,364
Статины	25	23,5	0,864
Антиагреганты	70	73	0,724
Бета-блокаторы	67,5	64	0,706
Кальций-блокаторы	27,5	29,2	0,843
Нитраты	25	17,9	0,361
Ингибиторы АПФ	37,5	44,3	0,472
Мочегонные	17,5	17	0,950

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей в двух группах, n – количество пациентов.

Депрессия идентифицировалась по шкале Гамильтона при сумме баллов выше 7. Биохимическое исследование крови проводилось на автоанализаторе ResponS 920 (Германия). Электрокардиография в 12 стандартных отведениях выполнялась на 12-канальном электрокардиографе 2Т-01-Р-Д (Россия). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Philips iE33 (Нидерланды), суточное ЭКГ-мониторирование – с использованием 12-канальной холтеровской системы EDAN SE-2012 (Китай), велоэргометрическая проба – на велоэргометре Kettler Ergometer E3 (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы приложения Microsoft Statistica 6,0. Нормальность распределения выборки определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены как медиана и среднеквадратическое отклонение. Качественные переменные представлены как число случаев n и проценты. Для определения статистической значимости различий показателей применен t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Достоверная разница данных определялась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Наибольшую часть респондентов представляли пенсионеры, инвалиды II группы в связи с сердечно-сосудистой патологией и работающие. К категории «женат/замужем/с партнером» отнесено более 70% больных. Контингент обследованных характеризовался стабильным течением КБС, более чем у 40% больных отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% по данным эхокардиографии. По данным коронароангиографии, проведенной у 28 больных, многососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 9,3%. В списке базисных препаратов, наиболее часто принимаемых на догоспитальном этапе, были антиагреганты, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ. Менее одной трети больных принимали статины, нитраты, кальций-блокаторы и мочегонные. При этом анализ традиционных факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни, выявил высокую частоту дислипидемии, артериальной гипертензии и ожирения (таблица 1).

Согласно данным литературы нездоровый образ жизни и низкая приверженность к лечению могут негативно влиять на взаимодействие врача и пациента и эффективность лечения [7]. Учитывая, что психо-социальные факторы риска выступают в качестве барьера к изменению образа жизни и податливости к терапии, их своевременная диагностика и коррекция могут служить ключом к улучшению эффективности лечебно-профилактических мероприятий [8].

По данным нашего исследования только 6,9% респондентов при первичном врачебном осмотре предъявляли жалобы, характерные для тревоги и депрессии. В клинической практике врачей-кардиологов и терапевтов необходимо учитывать специфику кардиологических пациентов, которые зачастую игнорируют наличие специфических симптомов, присущих психологическим факторам риска (тревоге, депрессии) ввиду неосведомленности о негативном влиянии на здоровье или из-за боязни стигматизации [9]. В нашей работе проведение врачом-кардиологом целенаправленного опроса по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона увеличило в 2 раза выявляемость пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами (13,8%). С помощью опросника DS-14 тип личности Д был идентифицирован у 40 ре-

спондентов, что сопоставимо с результатами работы исследователей из Сербии, где тип Д встречался у 34,2% больных со стабильной КБС [10] (рис. 1).

Групповое сочетание нескольких психо-социальных факторов выявлено у 9,1% пациентов. В категории наиболее частого сочетания оказались два фактора: тип личности Д и тревога (рис. 2).

Примечательно, что тип Д не является патологическим состоянием, а нормальным типом реагирования личности, поэтому лица с его наличием не относятся к категории нуждающихся в консультации специалиста в области психического здоровья [11]. Логически возникает вопрос, какое место занимает идентификация типа Д в схеме обследования больного с КБС?

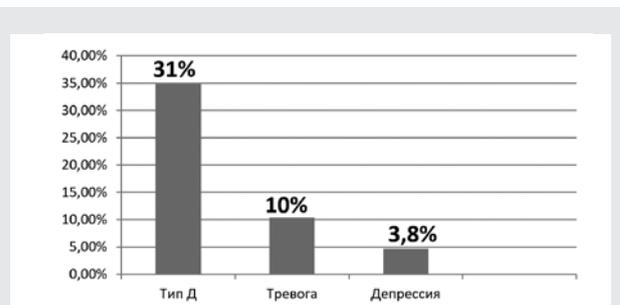


РИС. 1. Психо-социальные факторы риска у больных КБС киргизской этнической группы.

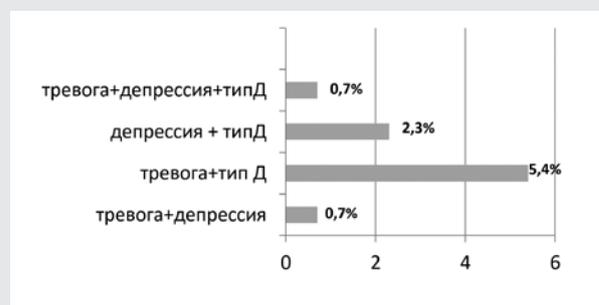


РИС. 2. Сочетание психо-социальных факторов риска в обследованных.

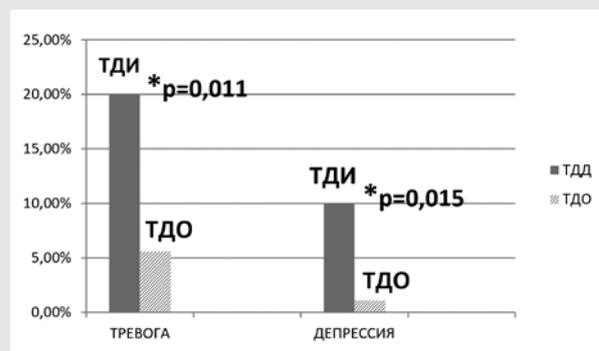


РИС. 3. Выявленные случаи тревоги и депрессии.
Примечания: ТДИ – группа лиц «тип Д идентифицированный», ТДО – группа лиц «тип Д отсутствует», p – статистически значимые различия между выявленными случаями тревоги и депрессии в двух группах (ТДД и ТДО).

Все обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия идентифицированного типа личности Д. Анализ социально-демографических характеристик выявил статистически значимое преобладание числа лиц, не имеющих партнера (категория «разведенный/вдовый/без партнера») в группе с диагностированным типом личности Д (таблица 2). Для оценки влияния отсутствия партнера на развитие тревоги и депрессии у больных с типом Д необходимо продолжить набор пациентов с наблюдением в долгосрочной перспективе. Данные по изучению взаимосвязи отсутствия партнера и психологических факторов риска в азиатских популяциях малочисленны. Согласно результатам исследователей из Кореи и Ирана, отсутствие партнера явилось предиктором развития депрессии у лиц с КБС и типом Д [12, 13]. Поскольку тип Д по своей сути связан с личностными особенностями взаимодействия людей в социальной среде, важным является углубленное изучение не только его медицинских, но и социальных аспектов с целью разработки обобщенных программ вмешательств, которые на сегодняшний день отсутствуют [13].

По поло-возрастному составу, социальному положению, традиционным факторам риска, клиническим показателям значимых различий выявлено не было (таблица 2).

По результатам сравнительного анализа психо-социальных факторов в группе лиц с типом Д статистически значимо превалировало число случаев тревоги (20%, $p=0,011$) и депрессии (10%, $p=0,015$) (рис. 3).

Наши данные дополняют современное представление о типе личности Д как о сердечно-сосудистом маркере, негативно влияющем на психическое здоровье. Так, в исследовании M. Staniute с соавторами тип личности Д у больных с КБС выявлялся в 3 раза чаще по сравнению с группой здоровых и ассоциировался с более высоким уровнем тревоги [14]. Согласно результатам International HeartQoL Project, проведенном у 6222 больных с КБС, была выявлена взаимосвязь типа Д с депрессией [15].

Полученные нами результаты позволяют сделать акцент на важности идентификации личностного типа Д, который может служить индикатором таких сопутствующих патологических состояний, как тревога и депрессия. Комплексная оценка группы психо-социальных факторов (тип личности Д, тревога, депрессия) врачом-кардиологом или терапевтом позволит оценить индивидуальные особенности психологического статуса и своевременно провести необходимую коррекцию дополнительно к лечению основного заболевания.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, поскольку носило характер пилотного, и количество обследованных недостаточно для оценки долгосрочного влияния группы психо-социальных факторов на течение и прогноз КБС. Дальнейшее изучение не только медицинских, но и социальных, культуральных аспектов типа Д в комплексе с другими факторами (тревога, депрессия) поможет оптимизировать программы интервенции у больных с КБС в Киргизской Республике.

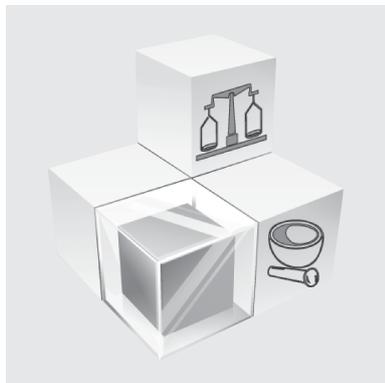
Заключение

Контингент обследованных характеризовался преобладанием факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни (дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение), низкой приверженностью к терапии КБС на догоспи-

тальном этапе, высокой встречаемостью психо-социальных факторов риска и их групповым сочетанием. В группе лиц с типом личности Д статистически значимо превалировали проявления тревоги, депрессии и число лиц, не имеющих партнера. Применение врачом-кардиологом шкал тревоги и депрессии Гамильтона в 2 раза увеличило выявляемость пациентов с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Введение процедуры комплексной оценки группы психо-социальных факторов риска (типа личности Д, тревоги, депрессии) в схему обследования может служить одним из путей оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных с КБС в Киргизской Республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315-2381.
2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012. № 33. P. 1635-1701.
3. Denollet J., Schiffer A., Spek V. A General Propensity to Psychological Distress Affects Cardiovascular Outcomes. Evidence From Research on the Type D (Distressed) Personality Profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010. № 3. P. 546-557.
4. Williams L., O'Connor R.C., Grubb N.R., O'Carroll R.E. Type D personality and illness perceptions in myocardial infarction patients. *J Psychosom Res*. 2011. № 70. P. 141-144.
5. Vilchinsky N., Yaakov M., Sigawi L. et al. Preliminary evidence for the Construct and Concurrent Validity of the DS14 in Hebrew. *Int J Behav Med*. 2012. Vol. 9. № 2. P. 234-240.
6. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005. № 67. P. 89-97.
7. Svansdottir E., Denollet J., Thorsson B. et al. Association of type D personality with unhealthy lifestyle, and estimated risk of coronary events in the general Icelandic population. *Eur J Prev Cardiol*. 2013. Vol. 20. № 2. P. 322-330.
8. Albus C., Ladwig K.H., Herrmann-Lingen C. Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. C. Albus, K.H. Ladwig, C. Herrmann-Lingen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014. № 139. P. 596-601.
9. Соложенкин В.В. Избранные лекции по психиатрии для врачей-кардиологов. Бишкек: Издательство КРСУ, 2011. 135 с.
Solozhenkin V.V. Izbrannye lekii po psixiatrii dlya vrachej-kardiologov. Bishkek: Izdatel'stvo KRSU, 2011. 135 s.
10. Vucovic O., Tosevski D.L., Jasovic-Gasic M. et al. Type D personality in patients with coronary artery disease. *Psychiatr Danub*. 2014. Vol. 26. № 1. P. 46-51.
11. Сумин А.Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2010. № 10. С. 66-73.
Sumin A.N. Povedencheskij tip lichnosti D (distressornyj) pri serdechno-sosudistyh zabolovaniyah. Kardiologiya. 2010. № 10. S. 66-73.
12. Bagherian-Sararoudi R., Sanei H., Attari A., Afshar H. Type D personality is associated with hyperlipidemia in patients with myocardial infarction. *J Res Med Sci*. 2012. Vol. 17. № 6. P. 543-547.
13. Lim H.E., Lee M.S., Ko Y.H. et al. Distressed personality without a partner enhances the risk of depression in patients with coronary heart disease. *Asia Pac Psychiatry*. 2013. Vol. 5. № 4. P. 284-292.
14. Staniute M., Brozaitiene J., Burkauskas J. et al. Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015. № 13. P. 1-11.
15. Kupper N., Pedersen S.S., Hofer S. et al. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International Heart QoL Project. *Int J Cardiol*. 2013. № 166. P. 327-333.



ФАРМАЦИЯ

ВАК: 615.03:614.885

Код специальности ВАК: 14.04.03

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЛЮДЕЙ ПРИ УГРОЗЕ ЗДОРОВЬЮ

А.А. Артеменков,
ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет»

Артеменков Алексей Александрович – e-mail: basis@live.ru

Дата поступления
15.08.2017

Введение. Неблагоприятные экологические условия крупного промышленного центра способствуют развитию заболеваний. В связи с этим лекарственное обеспечение населения является актуальной задачей. **Материал и методы.** Нами проведен учет отпуска лекарственных средств в аптеках ООО «Шексна-Фарма». Оценивалась потребительская корзина лекарственных средств. Определялся спрос на лекарственные средства в период инфекционного заражения людей. **Результаты исследования.** В работе показано, что лица молодого возраста чаще приобретают в аптеке противовирусные и отхаркивающие средства, а также витамины. Люди зрелого и пожилого возраста – анальгезирующие и диуретические препараты. Средняя стоимость лекарственных средств составляет 133,7 рубля. Первое место по поставкам и продажам лекарственных средств в аптеках занимает фирма «Озон». **Заключение.** Основными посетителями аптек являются лица зрелого возраста. На состояние потребительской корзины лекарственных средств влияет возраст и состояние здоровья людей. Население города чаще приобретает лекарственные средства российских производителей. При угрозе здоровью людей количество покупок лекарственных средств возрастает.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, население, здоровье, социальное поведение.

Introduction. The bad ecological conditions of a large industrial center contribute to the development of diseases. In this regard, drug provision of the population is an urgent task. **Material and methods.** We have taken into account the release of medicinal products in pharmacies of JSC «Sheksna-Farma». A consumer goods basket of medicines was evaluated. Demand for medicines was determined in the period of infectious infection of people. **Results of the study.** The work shows that young people often purchase antiviral and expectorants in the pharmacy, as well as vitamins. People mature and elderly - analgesic and diuretic drugs. The average cost of medicines is 133.7 rubles. The first place for the supply and sale of medicines in pharmacies is occupied by Ozone. **The conclusion.** The main visitors to pharmacies are people of mature age. The age and health of people affect the state of the consumer goods basket of medicines. The population of the city often purchases medicines from Russian manufacturers. With a threat to the health of people, the number of purchases of medicines is increasing.

Key words: drug provision of the population, Health, Social behavior.

Введение

Лекарственное обеспечение различных слоев населения считается одной из самых актуальных проблем в Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития осуществляет мониторинг, контроль, реализацию и совершенствование лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан в Российской Федерации [1]. В стратегии социально-экономического развития страны до 2020 года лекарственное обеспечение населения названо важнейшей задачей здравоохранения. Федеральная программа по дополнительному лекарственному обеспечению граждан доказала свою жизнеспособность и имеет высокую социальную значимость. Более половины льготной категории населения хотя бы один раз воспользовалась своим правом на получение лекарств [2].

Реализация программы лекарственного обеспечения в различных регионах страны имеет положительную оценку. Так, в Республике Татарстан наблюдается прирост рождаемости и снижение смертности населения в связи с развитием фармацевтического рынка, отмечается увеличение числа и стоимости лекарств, отпущенных по ним. Происходит увеличение объемов финансирования здравоохранения и системы лекарственного обеспечения льготных категорий населения [3].

В Свердловской области создание информационного фармацевтического кластера явилось механизмом обеспечения доступности жизненно необходимых лекарственных средств для населения, что отразилось на росте экономики региона [4]. В Архангельской области уровень затрат населения на лекарственные препараты превышает 6000 рублей по медицинскому значению на одного члена семьи в год [5].

Исследование потребительских предпочтений посетителей аптек в г. Орел показывает, что для населения главными показателями являются уровень цен на товары и ассортимент лекарственных средств. Среди посетителей аптек женщины составляют 62% (наиболее частые посетители), а мужчины – 38%. На приобретение лекарственных средств жители ежемесячно расходуют до 1000 рублей [6].

Однако сложившаяся практика лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации имеет свои недостатки. Отмечается отсутствие системного подхода к решению задачи. Сохраняется сложность в проведении контроля над ценами на лекарственные средства. «Дороговизна лекарств ведет к тому, что люди не лечатся систематически. Это является одной из причин выхода на инвалидность и высокой смертности. Ограниченная доступность лекарств ограничивает и врачей в использовании прогрессивных лекарственных технологий. Отсутствие возможности лечиться амбулаторно приводит людей к попыткам получать медицинскую помощь в стационаре, где лекарства бесплатны» [7].

Проведенный анализ мнений аптечных работников и населения о программе дополнительного лекарственного обеспечения показывает отрицательное отношение большинства аптечных работников к введению данной программы ввиду регулярных перебоев в поставках льготных лекарств и недостаточного их ассортимента, отсутствия необходимых льготных медикаментов в аптеке, наличия малого количества аптек, занимающихся льготным лекарственным обеспечением. Участники программы считают, что проблемами дополнительного лекарственного обеспечения являются недостаточность финансирования, слабая информированность граждан, значительные затраты времени на получение рецептов, удаленность аптечной организации. Однако данная программа имеет огромную социальную значимость и необходима обществу [8].

Оценка международного опыта в организации лекарственного обеспечения льготной категории населения показала, что в зарубежных странах данной проблеме уделяется большое внимание. В большинстве стран активно практикуется принцип сооплаты, т. е. когда одна часть стоимости лекарственного средства оплачивается пациентом, а другая – возмещается государством, страховой компанией или общественной организацией [9].

Таким образом, несмотря на реализацию многих социальных программ, большинство пациентов в нашей стране не получают необходимых лекарственных препаратов. По мнению Ю.В. Дихновой, «Гармонизация всех созданных до сих пор программ лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан на основе клинических рекомендаций и механизмов оценки медицинских технологий позволит улучшить состояние здоровья и долголетия пациентов, повысить удовлетворенность медицинской помощью и обеспечит доступность современных лекарственных препаратов для широких слоев населения» [10].

Цель данного исследования заключалась в изучении лекарственного обеспечения населения крупного промышленного центра (г. Череповца) Вологодской области, Северо-Западного региона России. Для г. Череповца изучение лекарственного обеспечения является актуальной задачей, поскольку в Череповце сосредоточены крупные предприятия металлургической и химической промышленности. Существующие экологические факторы риска вызывают различные изменения в органах и системах организма и способствуют развитию экологически обусловленных заболеваний, что требует соответствующего медикаментозного обеспечения жителей города.

Материал и методы

Теоретико-методологической базой исследования стал подход к анализу комплекса факторов, определяющих здоровье населения. В общепринятой классификации факторов медико-организационные причины (качество, эффективность, доступность медико-социальной помощи и лекарственного обеспечения) имеют главное значение в сохранении здоровья разных групп населения.

С точки зрения аксиологического подхода здоровье граждан является универсальной общечеловеческой ценностью, которую можно соотнести с главными ориентирами индивидуума. Поскольку человек является частью общества, то и совокупность свойств и качеств каждой личности является ценностью не только самого человека, но и всего общества, в котором он существует.

Используемый в медицине нормоцентрический подход основывается в первую очередь на понятии «норма» и на взаимосвязи показателей соматического здоровья человека с психолого-поведенческими особенностями. С точки зрения этого подхода, здоровье населения рассматривается как совокупность среднестатистических норм восприятия, мышления, эмоционального реагирования в сочетании с нормальными показателями соматического состояния, что предполагает разработку нормоориентированных способов оценки личности и ее функционирования в окружающей среде [11, 12].

В соответствии с данными положениями, в рамках медико-социологического изучения лекарственного обеспечения населения г. Череповца в период с 27 ноября по 23 декабря 2015 года проведен учет рецептурного и безрецептурного отпуска лекарственных средств в ООО «Шексна-Фарма». Объем выборочной совокупности составил 895 человек в возрасте от 17 до 75 лет (65,0% женщин и 35,0% мужчин). Оценивалась потребительская корзина лекарственных средств по возрастному показателю населения. Определялась ее ценовая стоимость и стоимость чека при разовой покупке лекарств. Изучался спрос на лекарственные средства отечественных и зарубежных фирм-производителей, потребность населения в лекарственных средствах по частоте заказа в аптечной организации. Проводился учет отпуска лекарственных средств населению в период массовой эпидемии ротавирусной инфекции. Для сопоставления двух рядов выборочных значений по частоте встречаемости признака применялся критерий Фишера (φ).

Результаты исследования

Потребительская корзина лекарственных препаратов у населения г. Череповца.

За период проведения исследования населению города был отпущен 1281 лекарственный препарат: лицам молодого возраста 17–25 лет – 185; 26–40 лет – 368; лицам

зрелого возраста (41-60 лет) – 497; лицам пожилого возраста (61–75 лет) – 231 лекарственный препарат разных фармакологических групп (таблица 1).

Нами выяснено, что потребительская корзина у лиц молодого возраста включает в себя 14,6% противовирусных и 13,0% отхаркивающих препаратов. В нее входят также витамины (9,7%), гомеопатические и анальгезирующие средства (по 7,6%), а также гормоны (6,0%). Лицам зрелого и пожилого возраста врачи выписывают анальгези-

рующие средства (13,0–16,3%), гипотензивные препараты (9,0–10,9%), антибиотики (6,9–9,0%). У лиц в возрасте 26–40 лет велика доля в потребительской корзине противовирусных препаратов (12,8%). Напротив, лицам пожилого возраста часто прописывают психотропные (10,4%) и холестеринснижающие препараты (6,5%).

Проведенный медико-социологический анализ выявил, что в аптечной организации люди зрелого и пожилого возраста покупают достоверно больше анальгезирующих

ТАБЛИЦА 1.

Потребительская корзина лекарственных препаратов населения г. Череповца (в процентах от общего числа отпущенных лекарственных средств возрастной группы)

Фармакологическая группа препаратов	Возраст пациентов, лет			
	17–25	26–40	41–60	61–75
Психотропные	0,0	3,0	5,4	10,4
Анальгезирующие	7,6	16,3**	13,0*	13,0*
Противорвотные	0,0	0,3	0,4	0,9
Обезболивающие	2,2	2,5	1,6	0,0
Противодиарейные	0,0	0,0	2,4	1,7
Местнораздражающие	2,7	2,5	2,4	1,7
Отхаркивающие	13,0	8,2*	3,4**	0,0
Слабительные	0,0	1,4	2,0	6,0
Сердечные гликозиды	0,0	0,0	0,2	0,4
Антиаритмические	0,0	0,5	1,4	4,3
Спазмолитические	0,5	1,9	0,8	0,0
Гипотензивные	0,0	2,7	9,0	10,9
Диуретики	0,5	1,6	3,0**	3,0*
Желчегонные	0,0	0,0	1,7	0,0
Витамины	9,7	6,8	5,0*	4,8*
Заживляющие	3,2	0,0	0,8*	0,0
Гормоны	6,0	7,4	3,7	4,3
Холестеринснижающие	0,0	0,0	2,8	6,5
Ферменты	1,0	1,6	0,8	3,5*
Антигистаминные	2,2	2,7	2,2	1,3
Биогенные стимуляторы	2,7	1,9	0,6*	0,0
Антибиотики	9,7	9,0	6,9	2,6**
Противовирусные	14,6	12,8	3,4**	4,3**
Антисептики	6,5	4,9	4,8	0,0
Гомеопатические	7,6	4,6	1,0**	2,2**
Эубиотики	4,9	0,0	0,6**	1,3*
Противогрибковые	2,7	0,0	2,6	0,0
Ветрогонные	1,7	0,5	0,2*	0,0
Противодиабетические	0,0	0,0	0,8	2,6
Антиагреганты	0,0	0,0	2,0	0,0
Гепатопротекторы	0,0	1,0	3,0	2,2
Средства эректильной дисфункции	0,0	0,0	1,0	0,4
Венопротекторы	0,0	0,5	3,0	3,9
Хондропротекторы	0,0	0,0	2,4	2,6
Желудочно-кишечные	1,0	5,4**	5,5**	5,2**
Ангиопротекторы	0,0	0,0	0,2	0,0

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

ТАБЛИЦА 2.

Список лекарственных средств, наиболее часто отпускаемых населению, их цена

Наименование препарата	Цена, руб.
Мирамистин, 0,01 %-й раствор, 150 мл	409,00
Линдинет, 20 таб. п/о № 21	367,00
Эргоферон, таб. № 20	292,00
Компливит, таб. № 60	142,00
Амброксол, сироп, 100 мл	83,70
Амоксицилин, 500 мг, таб. № 20	59,50
Лоперамид, 2 мг, таб. № 20	30,80
Омепразол, 20 мг, таб. № 30	25,40
Ибуклин, 200 мг, таб. № 20	16,30
Каптоприл, 25 мг, таб. № 40	15,00

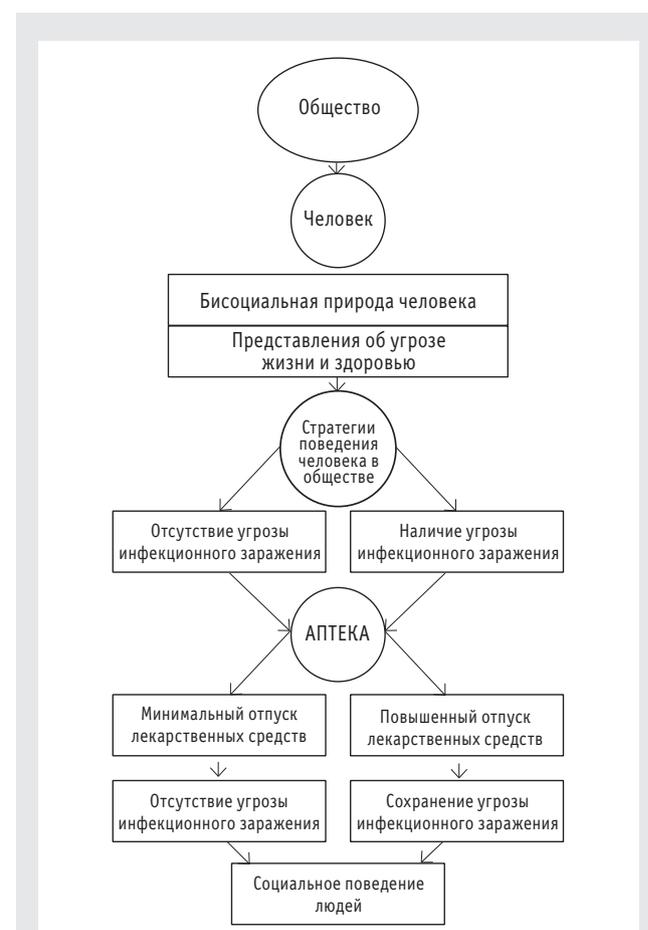


РИС.

Бисоциальная модель поведения населения при угрозе здоровью.

препаратов, диуретиков и желудочно-кишечных лекарственных средств, чем молодежь. Напротив, молодые люди, в сравнении со старшим поколением, больше приобретают противовирусных и отхаркивающих средств, витаминов и гомеопатических субстанций.

Наиболее часто покупаемые и заказываемые населением лекарственные средства.

Согласно полученным данным, нами определен список из 10 лекарственных препаратов, наиболее часто покупаемых населением г. Череповца (таблица 2).

Согласно таблице 2, стоимость наиболее покупаемых лекарственных средств колеблется в пределах от 15,00 до 409,00 руб. Средняя стоимость чека при покупке лекарств в аптеке составляет 133,70 руб.

Периодически население заказывает в аптеке необходимые лекарственные средства. Так, на гипотензивные и холестеринснижающие препараты было оформлено соответственно десять и восемь заказов. Дополнительно от населения поступило следующее количество заявок: 7 – на поставку хондропротекторов, 5 – на гомеопатические средства, 3 – на противовирусные препараты.

Анализ предпочтений выбора населением фирм-производителей лекарственных средств.

В современном обществе на фармацевтическом рынке большую роль играют фирмы-производители фармацевтической продукции. Изучение покупательского спроса на лекарственные препараты позволило выявить некоторые закономерности покупки лекарств населением. В Череповце наиболее часто приобретаются лекарственные средства пяти отечественных фирм-производителей фармацевтических препаратов.

Первое место по поставкам и продажам лекарственных средств занимает фирма «Озон» (25,0% фармацевтического рынка города), далее следуют фирмы «Паранафарм», «Акрихин» и «Алси» (по 20,0% продаваемых лекарств). Последнее место занимает фирма «Вертекс» (15,0% продаж лекарственных средств).

Среди зарубежных фармпроизводителей наиболее сильно конкурируют с российскими предприятиями две фирмы «TEVA» и «Dr. Redolys», на долю которых приходится соответственно 25,0% и 20,0% отпускаемых населению лекарств. Меньше спрос на лекарственные средства фирм «NOVARTIS» (11,0%) и «Reckilt Benckiser» (10,0%). Лекарственные средства других иностранных производителей составляют не более 4,0%.

Медико-социальная активность населения при угрозе здоровью.

Медико-социальная активность населения отражает деятельность людей в обществе и подразумевает реальные двигательные действия с определенным эмоциональным настроем. Она базируется на биосоциальной природе человека. Поскольку человек является существом биологическим и социальным, то на его поведение постоянно влияют биологические и социальные факторы среды.

В рамках данной проблемы рассмотрим первоначально сведения об отпуске лекарственных средств населению при угрозе заражения ротавирусной инфекцией, циркулирующей в городе в период проведения данного исследования.

Как показали результаты нашей работы, с появлением угрозы жизни и здоровью населению резко возрастает со-

циальная активность населения и изменяются предпочтения в выборе лекарственных средств. Так, если в условиях социального благополучия население покупало от 3,4 до 14,6% противовирусных препаратов (таблица 1), то при возникновении угрозы инфекционного заражения их закупки возросли до 50,0%. Покупательская активность на данную фармакологическую группу препаратов возрастает фактически в 3–15 раз. А если учесть, что остальные группы лекарственных средств используются для нормализации состояния здоровья пациента, то можно полагать, что значительная часть ассортимента лекарств применяется для лечения и предупреждения возникшей общественной опасности.

Таким образом, наибольший интерес для социологии медицины имеет поведенческая активность людей в обществе при возникновении чрезвычайных ситуаций и социально опасных явлений. Основываясь на полученных данных, мы разработали модель стратегий поведения людей при угрозе инфекционного заражения населения (рис.).

Существенным звеном в предложенной модели является конечный результат социального поведения людей, сводящийся к формированию общественного мнения и развитию наиболее благоприятных (контролируемых) процессов в обществе. При сохранении угроз жизни и здоровью человека могут возникнуть опасные неконтролируемые социальные явления.

Заключение

Исследование показало, что основными посетителями аптек являются лица зрелого возраста от 26 до 60 лет. На содержание потребительской корзины лекарственных препаратов влияет возраст и состояние здоровья населения. У молодых людей потребительская корзина включает противовирусные, отхаркивающие, гомеопатические средства, а также гормоны и витамины. У лиц зрелого и пожилого возраста преобладают анальгезирующие и гипотензивные препараты, антибиотики, психотропные и холестеринснижающие лекарственные средства.

Определен перечень наиболее часто покупаемых населением лекарственных средств. Самым дорогостоящим лекарством данного перечня является раствор мирамистина (отпускаемая стоимость – 409,00 руб.), а самым дешевым препаратом – каптоприл (отпускаемая цена – 15,00 руб.).

Установлены отечественные и зарубежные фирмы-производители лекарственных средств, работающие на фармацевтическом рынке в г. Череповце. Население города доверяет преимущественно российским фирмам «Озон», «Паранафарм», «Акрихин», «Алси» и покупает их лекарственные средства, а также лекарства некоторых зарубежных производителей.

Показано, что при возникновении угрозы жизни и здоровью граждан повышается социальная активность (движение) населения, а отпуск специфических лекарственных средств населению возрастает в 3–15 раз и более. Такие медико-социальные явления создают массовые скопления людей в аптеках и поликлиниках и приводят к возникновению очередей в них.

Автор выражает искреннюю благодарность Алисе Леонидовне Долгих – младшему фармацевту ООО «Шексна-Фарма» г. Череповца, за помощь в организации исследования и сборе материалов статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. Совершенствование лекарственного обеспечения населения в РФ. Ремедиум. 2009. № 3. С. 32-39.
Jurgel' N.V., Tel'nova E.A. Sovershenstvovanie lekarstvennogo obespechenija naselenija v RF // Remedium. 2009. № 3. S. 32-39.
2. Андреева И.Н., Акиншина Н.И. Анализ основных показателей, характеризующих состояние системы дополнительного лекарственного обеспечения льготных категорий населения Воронежской области. Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. «Химия. Биология. Фармация». 2006. № 2. С. 194-197.
Andreeva I.N., Akin'shina N.I. Analiz osnovnykh pokazatelej, harakterizujushih sostojanie sistemy dopolnitel'nogo lekarstvennogo obespechenija l'gotnykh kategorij naselenija Voronezhskoj oblasti. Vestn. Voronezh. gos. un-ta. Ser. «Himija. Biologija. Farmacija». 2006. № 2. S. 194-197.
3. Кузнецова А.М. Некоторые аспекты лекарственного обеспечения льготных категорий населения в республике Татарстан (период 2009–2012 гг.). Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 3. С. 97-100.
Kuznecova A.M. Nekotorye aspekty lekarstvennogo obespechenija l'gotnykh kategorij naselenija v respublike Tatarstan (period 2009–2012 gg.). Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2013. T. 6. № 3. S. 97-100.
4. Петров А.П. Инновационный фармацевтический кластер в качестве точки роста экономики Свердловской области. Экономика региона. 2010. № 3. С. 199-203.
Petrov A.P. Innovacionnyj farmacevticheskij klaster v kachestve tochki rosta ekonomiki Sverdlovskoj oblasti. Jekonomika regiona. 2010. № 3. S. 199-203.
5. Меньшикова Л.И., Дьячкова М.Г., Мордовский Э.А. Расходы населения на лекарственные препараты и медицинские услуги и факторы, их обуславливающие. Социальные аспекты здоровья населения. 2014. Т. 35. № 1. С. 9.
Men'shikova L.I., D'jachkova M.G., Mordovskij Je.A. Rashody naselenija na lekarstvennye preparaty i medicinskie uslugi i faktory, ih обусlavlivajushhie. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2014. T. 35. № 1. S. 9.
6. Юшко Н.Н. Оценка потребительских предпочтений как основного элемента конкурентоспособности аптеки. Региональная экономика: теория и практика. 2007. № 2. С. 2-13.
Jushko N.N. Ocenka potrebitel'skih predpochtenij kak osnovnogo jelementa konkurentosposobnosti apteki. Regional'naja jekonomika: teorija i praktika. 2007. № 2. S. 2-13.
7. Власов В.В., Плавинский С.Л. Обзор состояния лекарственного обеспечения в России. Медицина. 2014. Т. 2. № 1 (5). С. 58-62.
Vlasov V.V., Plavinskij S.L. Obzor sostojanija lekarstvennogo obespechenija v Rossii. Medicina. 2014. T. 2. № 1 (5). S. 58-62.
8. Смолина В.А. Анализ мнений аптечных работников и населения о программе дополнительного лекарственного обеспечения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 13. № 12. С. 1365-1367.
Smolina V.A. Analiz mnenij aptechnyh rabotnikov i naselenija o programme dopolnitel'nogo lekarstvennogo obespechenija // Bulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013. T. 13. № 12. S. 1365-1367.
9. Тельнова Е.А. Международный опыт организации лекарственного обеспечения льготной категории населения. Фармация. 2005. № 6. С. 35-38.
Tel'nova E.A. Mezhdunarodnyj opyt organizacii lekarstvennogo obespechenija l'gotnoj kategorii naselenija. Farmacija. 2005. № 6. S. 35-38.
10. Дихнова Ю.В. Современные критерии и процедуры формирования ограничительных перечней лекарственных препаратов. Медицина. 2013. Т. 1. № 3 (3). С. 20-32.
Dihnova Ju.V. Sovremennye kriterii i procedury formirovanija ogranichitel'nyh perechnej lekarstvennyh preparatov. Medicina. 2013. T. 1. № 3 (3). S. 20-32.
11. Козин А.М. Повышение уровня психического здоровья молодежи в условиях изменяющегося общества. Вестник Южно-Уральского гос. ун-та. Сер. «Образование. Педагогические науки». 2009. № 4 (137). С. 38-41.
Kozin A.M. Povyshenie urovnja psihicheskogo zdorov'ja molodezhi v uslovijah izmenjajushhegosja obshhestva. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gos. un-ta. Ser. «Obrazovanie. Pedagogicheskie nauki». 2009. № 4 (137). S. 38-41.
12. Хватова М.В. Методологические основы изучения акмеологических ресурсов психологического здоровья. Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. «Гуманитарные науки». 2011. Т. 102. № 10. С. 82-93.
Hvatova M.V. Metodologicheskie osnovy izuchenija akmeologicheskikh resursov psihologicheskogo zdorov'ja. Vestn. Tambov. un-ta. Ser. «Gumani-tarnye nauki». 2011. T. 102. № 10. S. 82-93.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА МАЗЕЙ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.И. Молохова, В.Н. Тарасевич,

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Молохова Елена Игоревна – e-mail: profmol17@gmail.com

Дата поступления
31.07.2017

В настоящей статье обсуждаются проблемы отечественного фармацевтического рынка мазей репаративного действия. В результате маркетингового анализа установлены современный ассортимент, состав и вид лекарственной формы, страны-производители мягких лекарственных форм препаратов, используемых при репарации кожных покровов. При этом показано, что соотношение монопрепаратов и комбинированных мазей репаративного действия составляет соответственно 67,2% и 32,8%, из них треть мазей в своем составе содержат декспантенол. В форме собственно мазей выпускается 41,8% (28 наименований) лекарственных препаратов репаративного действия. В виде кремов зарегистрировано 19,4% препаратов (13 наименований), в виде гелей – 17,9% (12 наименований). Лидерами по предложению препаратов данной группы являются Российская Федерация (38,8%), Германия (20,9%), Австрия (17,9%). Изучен фактический ассортимент мазей репаративного действия и дана их ценовая характеристика. Полнота ассортимента препаратов по МНН в аптеках составляет 77,8%. Большинство лекарственных препаратов находится в диапазоне цен от 100 до 500 рублей, это в основном импортные препараты или их российские аналоги. Показана необходимость расширения ассортимента отечественных лекарственных средств, включая аналоговые и оригинальные биологические препараты.

Ключевые слова: мази репаративного действия, ассортимент, импортозамещение.

In this article, the problems of the domestic pharmaceutical market of reparative action ointments are discussed. As a result of the marketing analysis, a modern assortment, composition and form of the dosage form, countries – manufacturers of soft medicinal forms of preparations used for skin reparation are established. It was shown that the ratio of monopreparations and combined ointments of reparative action is 67,2% and 32,8%, respectively, of which one third of ointments contain dexpanthenol. In the form of ointments proper, 41,8% (28 items) of reparative drugs are produced. In the form of creams registered 19,4% of drugs (13 titles), gels – 17,9% (12 titles). The leaders on the proposal of drugs of this group are the Russian Federation (38,8%), Germany (20,9%), Austria (17,9%). The actual assortment of reparative action ointments is studied and their price characteristic is given. The completeness of the assortment of drugs by INN in pharmacies is 77,8%. Most drugs are in the price range from 100 to 500 rubles, they are mostly imported drugs or their Russian counterparts. The need to expand the range of domestic medicines, including analog and original biological preparations, is shown.

Key words: ointments of reparative action, assortment, import substitution.

Местное медикаментозное лечение воспалительных заболеваний кожи является наиболее признанным в силу своей простоты, доступности, эффективности и экономической целесообразности [1–3]. Тактика выбора лекарственных препаратов обеспечивает не только быстрое выздоровление, но и уменьшает вероятность осложнений и вторичных инфекций. В настоящее время ассортимент аптек расширяется за счет препаратов импортозамещения, представляющих собой воспроизведенные варианты аналогов зарубежных лекарственных средств. В связи с этим представляет интерес проведение анализа фармацевтического рынка мазей репаративного действия с целью обоснования создания новых отечественных препаратов для лечения повреждений кожи.

В качестве информационной базы данных по лекарственным препаратам репаративного действия использовали Государственный реестр лекарственных средств РФ [4], в который включено 7 МНН и 9 группировочных наименований, 27 торговых названий и 67 лекарственных препаратов репаративного действия в различных лекарственных формах. В форме собственно мазей выпускается 41,8% (28 наименований) лекарственных препаратов репаративного действия. В виде кремов зарегистрировано 19,4% препаратов (13 наименований), в виде гелей – 17,9% (12 наименований). Наименьший удельный в ассортименте занимают лекарственные препараты в виде линиментов и аэрозолей соответственно 11,9% (8 наименований) и 4,5% (3 наименования).

При установлении соотношения репаративных мазей отечественного и импортного производства выявлено, что фармацевтический рынок мазей репаративного действия представлен восьмью странами-производителями, перечень которых представлен на рисунке. При этом 26 лекарственных препаратов (38,8%) выпускаются отечественными производителями, 41 лекарственный препарат (61,2%) – импортного производства. Лидерами по предложению препаратов данной группы являются Россия (38,8%), Германия (20,9%), Австрия (17,9%).

Анализ ассортимента мазей репаративного действия по консистенции показывает, что отечественные и импортные препараты в основном представлены собственно мазями, на их долю приходится соответственно 46,2% и 43,9% от всего зарегистрированного ассортимента. Среди отечественных препаратов 26,9% выпускаются в виде линиментов, остальные 19,2% – в виде кремов. Среди импортных препаратов наибольший удельный вес после мазей составляют гели – 31,7%, крема – 19,7%, а на линименты приходится всего 2,4%.

Анализ структуры ассортимента мазей репаративного действия по составу, представленный в таблице 1, позволил установить, что соотношение монопрепаратов и комбинированных мазей репаративного действия составляет соответственно 67,2% и 32,8%. Число торговых названий монопрепаратов насчитывает 18 наименований (64,3%), комбинированных препаратов – 10 наименований (35,7%). Было выявлено, что

треть мазей репаративного действия в своем составе содержат декспантенол, который является провитамином пантотеновой кислоты (витамина В5). При этом часть лекарственных препаратов, содержащих декспантенол, являются воспроизведенными и выпускаются на территории Российской Федерации.

Анализ ассортимента оригинальных отечественных препаратов, используемых для регенерации кожи, показывает, что все они были разработаны в прошлом веке. Например, один из самых известных препаратов – Линимент бальзамический (по Вишневскому). Сочетание новокаина

и данного линимента используется для лечения воспалительных процессов при трофических язвах, абсцессах, карбункулах и других заболеваниях [5]. Однако со временем выяснилось, что препарат может вызвать нежелательные реакции, такие как крапивница, зуд, покраснение кожи, раздражение и даже ангионевротический отек. Еще один из популярных препаратов – мазь Левомеколь, содержащая в своем составе метилурацил, который считается эффективным средством при заживлении ран, лечении гнойно-воспалительных процессов кожи. Однако, входящий

ТАБЛИЦА 1.
Структура ассортимента мазей репаративного действия по составу

№ пп	Состав* (МНН/группировочное название)	Данные Государственного реестра лекарственных средств РФ			
		Торговое название	Форма выпуска	Количество лекарственных препаратов	Страна-производитель
I. Монопрепараты					
1.	Депротеинизированный диализат крови телят по 8,3 мг/г и 2,07 мг/г	Актовегин	гель, мазь, крем	12	Австрия
		Солкосерил	гель, мазь	3	Швейцария
2.	Сок листьев алоэ древовидного 78 мг/г	Алоэ линимент	линимент	1	Россия
3.	Цинка гиалуронат 15,4 мг	Куриозин	гель	1	Венгрия
4.	Декспантенол 50 мг/г	Бепантен	крем, мазь	4	Германия
		Д-пантенол	крем, мазь	4	Хорватия
			крем	2	Венгрия
		Декспантенол – Хемофарм	мазь	1	Сербия
		Корнерегель	гель	2	Германия
		Пантенол фармстандарт	аэрозоль	1	Россия
		Пантенол спрей	аэрозоль	1	Германия
		Пантенол Тева	мазь	1	Германия
		Пантенол	мазь	3	Россия
Декспантенол	мазь	2	Россия		
5.	Диоксометилтетрапиримидин 30 мг/г и 100 мг/г	Метилурацил	мазь	2	Россия
		Метилурацил – АКОС	мазь	1	Россия
6.	Фильтрат питательной среды бульонных культур микроорганизмов, консервированных 0,45%-м раствором фенола	Пиолизин	мазь	4	Германия
7.	Диэтилбензимидазолия трийодид 30 мг	Стелланин	мазь	1	Россия
		Стелланин-ПЭГ	мазь	1	Россия
II. Комбинированные препараты					
8.	Преднизолон капронат 2 мг, Декспантенола 20 мг Лидокаина 20 мг	Ауробин	мазь	1	Венгрия
9.	Декспантенол 50 мг Хлоргексидина гидрохлорид 5 мг	Бепантен плюс	крем	2	Россия
		Депантол	крем	3	Россия
10.	Гепарин натрия 500 МЕ Аллантоин 2,5 мг Декспантенол 2,5 мг	Гепатромбин	гель	1	Сербия
			мазь	1	
11.	Гепарин натрия 500 МЕ Диметилсульфоксид 150 мг Декспантенол 25 мг	Гепатромбин С	гель	1	Сербия
12.	Гепарин натрия 65 МЕ Преднизолон ацетат 2,23 мг Лауромакрогол 600 - 30 мг	Гепатромбин Г	мазь	1	Сербия
13.	Масло облепиховое 26 мг Сульфазтидол 1,7 мг Метилурацил 1,7 мг	Гипозоль	аэрозоль	1	Россия
14.	Экстракт лука 10 мг Гепарин 50 МЕ Аллантоин 1 мг	Контрактубекс	гель	1	Германия
15.	Хлорамфеникол 7,5 мг Метилурацил 40 мг	Левомеколь	мазь	2	Россия
16.	Деготь березовый 3 мг Ксероформ 3 мг	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	линимент	1	Республика Беларусь
			линимент	6	Россия

Примечание: * – состав указан из расчета на 1 г препарата.

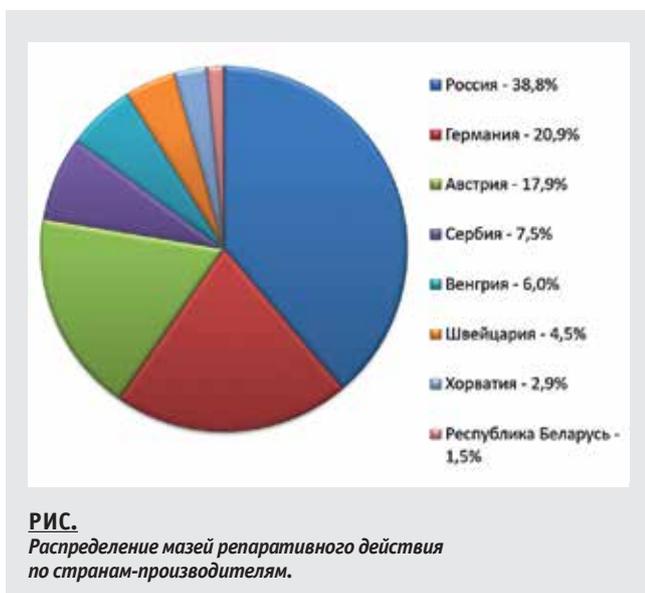


РИС.
Распределение мазей репаративного действия по странам-производителям.

ТАБЛИЦА 2.
Фактический ассортимент лекарственных препаратов репаративного действия

№	Наименование лекарственного средства	Форма выпуска	Страна производитель
1.	Ауробин	Мазь 20,0	Венгрия
2.	Бепантен	Мазь 30,0; 100,0	Германия
		Крем 30,0	
3.	Бепантен плюс	Крем 30,0	Германия
		Крем 100,0	
4.	Гепатромбин	Гель 40,0	Сербия
		Мазь 40,0	
5.	Гепатромбин Г	Мазь 20,0	Сербия
6.	Д-пантенол	Крем 25,0; 50,0	Хорватия
		Мазь 25,0; 50,0	
7.	Декспантенол	Мазь 30,0	Россия
8.	Депантол	Крем 30,0	Россия
9.	Контрактубекс	Гель 20,0; 50,0	Германия
10.	Корнерегель	Гель глазной 5,0; 10,0	Германия
11.	Куриозин	Гель 15,0	Венгрия
12.	Левомеколь	Мазь 25,0	Россия
13.	Линимент бальзамический (по Вишневскому)	Линимент 30,0	Россия
14.	Метилурацил	Мазь 25,0	Россия
15.	Пантенол – Тева	Мазь 25,0	Израиль
16.	Пантенол спрей	Баллоны аэрозольные 130,0	Германия
17.	Солкосерил	Гель 20,0	Швейцария
		Мазь 20,0	
		Гель глазной 5,0	

в состав хлорамфеникол часто вызывает аллергические реакции, например в виде крапивницы [6].

Таким образом, большая часть отечественных препаратов присутствует на фармацевтическом рынке давно и на смену им приходят новые, более эффективные импортные препараты, созданные на основе биологических лекарственных средств. В качестве активных фармацевтических ингредиентов в них используются метаболитные фракции микроорганизмов (Пиолизин, Ируксол), очищенные гемодериваты (Солкосерил, Актовегин,), эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный (Эбермин) и комбинации с гепарином (Гепатромбин, Контрактубекс) [2, 7, 8].

С целью оценки доступности мазей репаративного действия для населения изучен фактический ассортимент аптек различных сетей г. Перми, а также их ценовые характеристики [9]. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Полнота ассортимента препаратов по МНН репаративного действия в аптеках составляет 77,8%, что свидетельствует о достаточной насыщенности ассортимента и доступности препаратов данной группы для покупателей. Однако, если оценить полноту ассортимента по торговым наименованиям с учетом формы выпуска, то коэффициент полноты составит 41,3%, что характеризует достаточно низкую возможность аптеки обеспечить удовлетворение потребительского спроса по торговым наименованиям. При изучении ассортимента лекарственных препаратов по составу установлено, что полнее в аптеке представлены монопрепараты (60,7%). Как видно из таблицы 2, фактический ассортимент состоит в основном из препаратов импортного производства (23 наименования из 28).

На выбор и реализацию препаратов, как правило, большое влияние оказывает цена, в связи с этим нами были изучены цены на данную группу препаратов. Для проведения анализа ценовой характеристики лекарственные препараты были поделены на три группы: до 100 рублей, от 100 до 500 рублей и свыше 500 рублей. Установлено, что большинство лекарственных препаратов находится в диапазоне цен от 100 до 500 рублей, это в основном импортные препараты или их российские аналоги. В ценовую категорию свыше 500 рублей вошли импортные препараты. Цена до 100 рублей принадлежит отечественным лекарственным препаратам, таким как Левомеколь и Линимент бальзамический (по Вишневскому).

Таким образом, установлено, что для осуществления современной стратегии репарации кожных покровов необходимо расширение ассортимента отечественных лекарственных средств, включая биоаналоговые или оригинальные препараты на основе ферментов (коллагеназы и гиалуронидазы), цитокинов, гемодериватов, комплексов с антибиотиками широкого спектра действия и других метаболитов микроорганизмов, а также биологически активных веществ растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. Фармация. 2014. № 8. С. 44-48.
Anurova M.N., Demina N.B. Myagkie lekarstvennyye formy: tipyi, karakteristika, reglamentaciya. Pharmaciya. 2014. № 8. S. 44-48.
2. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю. и др. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов. Фундаментальные исследования. 2014. № 3. С. 301-308.
Voronkov A.V., Stepanova E.F., Zhidkova Ya.Ya. Sovremennyye podkhody farmacologicheskoy korrekcii patologicheskikh rubchov. Fundamntalnye issledovaniya. 2014. № 3. S. 301-308.

3. Охотникова В.Ф. и др. Современные мягкие лекарственные формы, содержащие фитопрепараты. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 11. С. 121-126.

Ochotnicova V.Ph. i dr. Sovremennyye myagkie lekarstvennyye phormyi, sodержagie phitoprepataty. Voprosyi biologicheskoya, medicinskoia i pharmaceuticheskoya khimii 2013. № 11. С. 121-126.

4. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gris.rosminzdrav.ru>.

Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyih sredstv RF (Elektronnyy resurs) – rezhim dostupa: http://gris.rosminzdrav.ru.

5. Захарьян С. Т. Творческий путь Александра Васильевича Вишневецкого. М.: Медицина. 1973. 103 с.

Zacharyan S.T. Tvorcheskiy put' Aleksandra Vasil'evicha Vishevskogo. M.: Medicina. 1973. 103 s.

6. Шишкина А. В., Багирова В.Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм. Фармация. 2013. № 1. С. 28-30.

Shishikina A.V., Bagirova V.L. Analiz otechestvennogo pharmaceuticheskogo rynka myagkikh lekarstvennykh form. Pharmaciya. 2013. № 1. S. 28-30.

7. Верниковский В.В. Биотехнологическая разработка некрологической мази и её исследования: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Пятигорск, 2007. 24 с.

Vernikovskiy V.V. Biotekhnologicheskaya razrabotka necrologicheskoya mazi i ee issledovaniya: aftoref. dis. ... kand. biol. nauk. Pyatigorsk, 2007. 24 s.

8. Липин Д. Е. Разработка технологии и стандартизация мягких лекарственных форм, содержащих фитоэкдистероиды: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2015. 24 с.

Lipin D.E. Razrabotka tekhnologii i standartizatsiya myagkikh lekarstvennyih form, sodержagih phytoekdisteroidyi: aftoref. dis. ... kand. pharm. nauk. Perm, 2015. 24 s.

9. Романина Д. М. Исследование рынка фармацевтических средств для лечения демодекоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 4 (175). С. 201-207.

Romanina D.M. Issledovanie ryinka pharmaceuticheskikh sredstv dlya lecheniya demodekoza. Nauchnyie vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Medicina. Pharmacia. 2014. № 4 (175). S. 201-207.



УДК: 615.453.42.012:615.3

Код специальности ВАК: 14.04.01; 14.04.03

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

И.В. Гаммель, С.А. Горбунова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Гаммель Ирина Владимировна – e-mail: 7927009@mail.ru

Дата поступления
18.08.2017

Введение. Известные преимущества капсульной лекарственной формы способствуют увеличению номенклатуры капсулированных лекарственных средств. **Цель настоящей работы:** маркетинговое исследование ассортимента лекарственных средств в форме твердых желатиновых капсул (анализ жизненного цикла и изучение возможностей и областей применения). **Методы.** Контент-анализ официальных источников информации, их систематизация и последующий логический, структурный и сравнительный анализ. **Результаты.** Установлено количество капсулированных лекарственных средств, разрешенных для медицинского применения в России, изучена структура ассортимента и сформирован ассортиментный контур. Лекарственные средства в форме твердых желатиновых капсул представлены 232 международными непатентованными наименованиями, 723 торговыми наименованиями, 1153 лекарственными препаратами. По виду твердые желатиновые капсулы структурированы на кишечнорастворимые, кишечнорастворимые с пролонгированным действием, с модифицированным высвобождением, пролонгированного действия, вагинальные, капсулы с порошком для ингаляций и собственно капсулы (последние – наибольшая часть ассортимента). Ассортиментный контур имеет следующие характеристики: лекарственные средства в капсульной форме, преимущественно монокомпонентные по составу, в основном зарубежного производства, относятся к 108 фармако-терапевтическим группам с преобладанием антибиотиков различных групп, противоопухолевых средств, противогрибковых средств и средств, понижающих секрецию желез желудка. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о нахождении номенклатуры на стадии роста и прогнозируют динамичное развитие сегмента капсулированных лекарственных средств, определяют перспективные фармако-терапевтические цели при фармацевтической разработке.

Ключевые слова: твердые желатиновые капсулы, маркетинговое исследование, анализ жизненного цикла, структура ассортимента, фармако-терапевтические группы, страны-производители.

Background. The known advantages of a capsule dosage form contribute to an increase in the nomenclature of encapsulated drugs. **The aim of this work is** the marketing study of the assortment of medicines in the form of hard gelatin capsules (life cycle analysis and study of possibilities and applications). **Methods.** Content analysis of official sources of information, their systematization and subsequent logical, structural and comparative analysis. **Results.** The number of encapsulated drugs permitted for medical use in Russia has been established, the structure of the assortment has been studied and the assortment contour has been formed. Medicines in the form of hard gelatin capsules are represented by 232 international non-proprietary names, 723 trade names, 1153 medicinal products. By type, hard gelatin capsules are structured into intestinal, enteric-soluble, sustained release, sustained release, vaginal, capsules with powder for inhalation and «proper» capsules (the latter are the largest part of the assortment). The assortment contour has the following characteristics: drugs in a capsule form, predominantly single-component composition, mainly of foreign origin, and 108 belong to pharmacotherapeutic groups with a predominance of different groups of antibiotics, anticancer agents, antifungal agents and the secretion of gastric glands lowering means. **Conclusion.** The obtained results testify to the finding of the nomenclature at the stage of growth and predict the dynamic development of the segment of encapsulated drugs, determine promising pharmacotherapeutic purposes in pharmaceutical development.

Key words: hard gelatin capsules, marketing research, life cycle analysis, assortment structure, pharmacotherapeutic groups, producing countries.

Ассортимент капсулированных лекарственных средств (ЛС) чрезвычайно разнообразен и представлен практически во всех фармакотерапевтических группах, что обусловлено широкими возможностями назначения ЛС в форме капсул [1]. Номенклатура ЛС в капсульной форме с каждым годом возрастает. Увеличение номенклатуры медицинских капсул опосредовано рядом потребительских, биофармацевтических и технологических преимуществ, присущих этой лекарственной форме [2–5].

Многочисленные достоинства капсульной лекарственной формы предопределили многочисленные исследования по разработке ЛС различной химической природы и направленности действия в форме капсул. За последние несколько лет отечественными учеными разработана технология капсулированных ЛС седативного [6], противовирусного [7], ноотропного [8], психотропного [9], антидепрессантного [10], противоязвенного [11], гепатопротекторного [12, 13], противокашлевого [14] действия, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей [15]. Известны работы по созданию капсулированных пробиотиков [16], витаминов и минералов [17]. Всевозможные косметические средства, препараты для ветеринарии, биологически активные добавки к пище также производятся в форме капсул [18–20].

Динамичный рост номенклатуры объясняет актуальность всестороннего изучения ЛС в капсульной форме.

Цель и задачи

Цель настоящего исследования: маркетинговое исследование ассортимента ЛС в форме твердых желатиновых капсул (ТЖК), которое заключалось в анализе жизненного цикла этого фармацевтического товара и изучении возможностей и областей его применения. В настоящей работе для реализации поставленной цели решали следующие задачи:

1. изучить номенклатуру зарегистрированных в РФ для медицинского применения ЛС в форме ТЖК и определить стадию жизненного цикла;
2. структурировать ассортимент ЛС в форме ТЖК и определить область применения капсулированных ЛС.

Материал и методы

Маркетинговые исследования на основе контент-анализа источников информации (официальной информационной базы Государственный реестр ЛС РФ), их систематизации и последующего логического, структурного, сравнительного, графического анализа. Информационный массив содержит информацию о ЛС в капсульной форме, их составе, МНН, ТН, виде капсул, фармакотерапевтических группах, регистрационных номерах, фирмах и странах-производителях. Расчет процентных долей для лекарственных препаратов, МНН и ТН проводили, соответственно, относительно общего количества лекарственных препаратов, МНН и ТН (ЛС в форме ТЖК).

Результаты и их обсуждение

Все ЛС, применяемые на территории России, должны быть зарегистрированы в Росздравнадзоре (уполномоченном федеральным органом исполнительной власти), который ведет Государственный реестр ЛС [1]. В результате проведенного контент-анализа информационного массива установлено, что капсулированные ЛС составляют около 6% от общего числа зарегистрированных ЛС (по сведениям на 28 ноября 2016 г.). Этот показатель значительно ниже для российского рынка, чем для зарубежного, в странах которого (с развитой фармацевтической промышленностью) до 20% ЛС присут-

ствуют в форме капсул [18]. Полученные данные свидетельствуют о том, что номенклатура ЛС в капсульной форме на отечественном фармацевтическом рынке находится в настоящее время на стадии развития и имеет широкие потенциальные возможности для расширения ассортимента.

Значительную долю отечественного фармацевтического рынка занимают ЛС в желатиновых капсулах, содержащих медицинский желатин в качестве структурообразующего компонента оболочки капсулы [2]. В процессе детального изучения структуры ЛС в желатиновых капсулах выявлено, что 91% из них зарегистрирован в форме твердых и, соответственно, только 9% – в форме мягких желатиновых капсул. Столь значительный перевес зарегистрированных ЛС в ТЖК по сравнению с ЛС в мягких желатиновых капсулах объясним с точки зрения значительных преимуществ первых [2, 4]. При разработке ЛС в мягких капсулах объем исследовательских работ выше, усложнена процедура масштабирования и внедрения в производство. Стабильность ЛС в мягких капсулах потенциально ниже, чем в твердых, вследствие большей проницаемости мягкой желатиновой оболочки для газов внешней среды, высока вероятность миграции инкапсулируемого содержимого в состав капсульной оболочки [4]. Поэтому на последующих этапах исследования анализировали структуру ассортимента капсульных ЛС только в форме ТЖК.

В результате проведенного маркетингового исследования ЛС в форме ТЖК, зарегистрированных на отечественном фармацевтическом рынке, выявлено 232 МНН, 723 ТН, представленных 1153 лекарственными препаратами (ТН в различных дозировках). В свою очередь, 232 МНН включают 49 комбинированных МНН, у 39 ТН отсутствуют МНН.

ЛС в форме ТЖК различают по видам капсул: капсулы с модифицированным высвобождением, капсулы пролонгированного действия, капсулы кишечнорастворимые, капсулы вагинальные, капсулы кишечнорастворимые с пролонгированным действием, капсулы с порошком для ингаляций и просто капсулы. В таблице 1 систематизирована информация по виду ТЖК. Наибольшая часть ассортимента ТЖК (84,1%) представлена группой «собственно капсулы» (608 ТН). Капсулы пролонгированного действия составляют 6,4% ассортимента ТЖК (46 ТН); капсулы кишечнорастворимые – 5,7% (41 ТН); капсулы с модифицированным высвобождением – 2,5% (18 ТН). Суммарно 1,3% ассортимента ТЖК (10 ТН) представлен группами: вагинальные капсулы, капсулы с порошком для ингаляций и капсулы кишечнорастворимые с пролонгированным действием.

ТАБЛИЦА 1.
Структура ЛС в ТЖК по виду капсул

№	Вид капсул	ТН	
		Количество	%
1	Капсулы	608	84,1
2	Капсулы пролонгированного действия	46	6,4
3	Капсулы кишечнорастворимые	41	5,7
4	Капсулы с модифицированным высвобождением	18	2,5
5	Капсулы вагинальные	4	0,5
6	Капсулы с порошком для ингаляций	4	0,5
7	Капсулы кишечнорастворимые с пролонгированным действием	2	0,3
Итого:		723	100,0

ТАБЛИЦА 2.
ТОП-25 фармакотерапевтических групп в структуре ЛС в форме ТЖК

№	Фармакотерапевтическая группа	МНН		ТН	
		Кол-во	%	Кол-во	%
1	Антибиотики различных групп	15	6,5	81	11,2
2	Противоопухолевое средство	17	7,3	47	6,5
3	Противогрибковое средство	2	0,9	46	6,4
4	Средство, понижающее секрецию желез желудка – ингибитор протонного насоса	4	1,7	39	5,4
5	Гепатопротекторное средство	7	3,0	26	3,6
6	Ноотропное средство	6	2,6	25	3,5
7	Нестероидное противовоспалительное средство	7	3,0	25	3,5
8	Противоэпилептическое средство	5	2,2	24	3,3
9	Антидепрессант	6	2,6	23	3,2
10	Противовирусное средство	8	3,4	21	2,9
11	Иммунодепрессивное средство	4	1,7	19	2,6
12	Противовирусное (ВИЧ) средство	6	2,6	19	2,6
13	Альфа1-адреноблокатор	2	0,9	17	2,4
14	Противомикробное средство	5	2,2	14	1,9
15	Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта	1	0,4	13	1,8
16	Противодиарейное средство	1	0,4	13	1,8
17	Эубиотик	6	2,6	12	1,7
18	Противотуберкулезное средство	2	0,9	10	1,4
19	Анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия	1	0,4	9	1,2
20	Метаболическое средство	4	1,7	9	1,2
21	Пищеварительное ферментное средство	1	0,4	9	1,2
22	Регенерации (репарации) тканей стимулятор	3	1,3	9	1,2
23	Диуретическое средство	2	0,9	8	1,1
24	Средство устранения симптомов острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и «простуды» (препарат для этиотропной и симптоматической терапии респираторных вирусных инфекций)	3	1,3	8	1,1
25	Ангиопротекторное средство	3	1,3	8	1,1
26	Другие фармакотерапевтические группы (83)	111	47,8	189	26,2
Итого:		232	100,0	723	100,0

ТАБЛИЦА 3.
Структура группы антибиотики в форме ТЖК

№	Группа антибиотиков	МНН		ТН	
		Кол-во	%	Кол-во	%
1	Азалиды	1	0,4	18	22,3
2	Рифамицины	2	0,9	17	21,0
3	Линкозамиды	2	0,9	11	13,6
4	Циклосерин	1	0,4	10	12,3
5	Пенициллины полусинтетические	2	0,9	9	11,1
6	Тетрациклины	2	0,9	7	8,6
7	Цефалоспорины	4	1,7	7	8,6
8	Макролиды	1	0,4	2	2,5
Итого:		15	6,5	81	100,0

Значимая доля ЛС в форме ТЖК (88,0%) по составу (компонентному содержанию фармацевтических субстанций) относится к монокомпонентным (636 ТН), дикомпонентные ЛС составляют 5,5% (40 ТН), поликомпонентные, соответственно, 6,5% (47 ТН).

При сегментировании ассортимента ЛС в форме ТЖК по фармакологическому признаку выявлено 108 фармакотерапевтических групп. ТОП-25 фармакотерапевтических групп, лидирующих в структуре капсулированных ЛС, приведены в таблице 2. Существенно преобладают антибиотики различных групп, фармакотерапевтическая группа представлена 81 ТН, что составляет 11,2%. Последующие места в рейтинге занимают противоопухолевые средства (47 ТН), противогрибковые средства (46 ТН) и средства, понижающие секрецию желез желудка, (39 ТН) с долей ТН в каждой группе от 5,4 до 6,5%. Гепатопротекторные средства (26 ТН), ноотропные средства и нестероидные противовоспалительные средства (по 25 ТН), противоэпилептические средства (24 ТН), антидепрессанты (23 ТН), противовирусные средства (21 ТН) представляют в сумме значительную часть ассортимента ЛС в форме ТЖК и содержат от 2,9 до 3,6% ТН в каждой группе. Последующие в рейтинге 15 фармакотерапевтических групп имеют долю от 1,1 до 2,6% ТН каждая. Другие фармакотерапевтические группы (всего – 83) представлены в сумме 189 ТН, что составляет 26,2%. Следует отметить, что отдельной группой выделены средства растительного происхождения (4 ТН; 0,6%).

Абсолютными лидерами по количеству МНН в составе фармакотерапевтической группы являются противоопухолевые средства (17 МНН) и антибиотики различных групп (15 МНН), включающие, соответственно, 7,3% и 6,5% МНН.

В таблице 3 приведены результаты сегментирования лидирующей по количеству ТН (81 ТН; 11,2%) группы антибиотиков. Структура группы антибиотиков в форме ТЖК представлена в основном азалидами (18 ТН; 22,3%) и рифамицинами (17 ТН; 21,0%). Линкозамиды (11 ТН; 13,6%), циклосерин (10 ТН; 12,3%), пенициллины (9 ТН; 11,1%), тетрациклины и цефалоспорины (по 7 ТН; по 8,6%) занимают последующие позиции. Макролиды составляют наименьшую подгруппу (2 ТН; 2,5%). По количеству МНН в группе антибиотиков лидируют цефалоспорины (4 МНН; 1,7%).

Анализ структуры ассортимента по стране-производителю на российском фармацевтическом рынке обозначил преимущественную долю (56%) присутствия ЛС в форме ТЖК зарубежного производства (405 ТН) и только 44% (318 ТН) – отечественного. ТОП-20 стран-производителей ЛС в форме ТЖК представлено в таблице 4.

Список зарубежных стран-производителей ЛС в ТЖК включает 48 стран. Лидерами по количеству предложений ТН на рынке выступают Индия (11,2%), Германия (6,0%), Словения (4,1%) и Италия (3,3%). Франция производит 2,8% ТН, Швейцария – 2,7%, Республика Беларусь – 2,0%, Венгрия – 1,8%, Испания – 1,7%, США – 1,5%, Латвия – 1,3%, Великобритания и Польша – по 1,2% ассортимента, Турция и Чешская республика – по 1,1%, Болгария и Сербия – по 1,0%, Республика Хорватия – 0,8% и Нидерланды – 0,7%. В сумме 9,5% (66 ТН) производят другие 29 стран: Пуэрто-Рико, Румыния, Австрия, Аргентина, Израиль, Ирландия, Канада, Пакистан, Словацкая республика, Украина, Бельгия, Босния и Герцеговина, Дания, Египет, Китай, Республика Македония, Республика Сан Марино, Финляндия,

Япония, Вьетнам, Греция, Индонезия, Кипр, Корея, Саудовская Аравия, Перу, Сингапур, Швеция и Черногория.

Анализ ассортимента капсульных ЛС отечественного производства интересен в разрезе заводов-производителей, которые представлены 71 фармацевтическим промышленным предприятием. ТОП-20 отечественных производителей приведены в таблице 5. Среди них лидирующую позицию занимают ЗАО «ФП «Оболенское» и ООО «Озон», каждый производитель предлагает на фармацевтический рынок по 34 ТН, что в сумме составляет 21,4%. Последующие места в рейтинге занимают ЗАО «Канонфарма продакшн» (16 ТН; 5,0%), АО «ВЕРОФАРМ» (15 ТН; 4,7%), ЗАО «Вертекс» (14 ТН; 4,4%), ОАО «АВВА РУС» (13 ТН; 4,0%), ОАО «Валента Фармацевтика» и ОАО «Синтез» (предлагают по 12 ТН; 3,8%), ЗАО «Фармпроект» (11 ТН; 3,5%), ОАО «Фармстандарт-Лексредства» и ЗАО «Северная звезда» (по 10 ТН; 3,1%), ОАО «Фармасинтез» и ЗАО «Брынцалов-А» (по 8 ТН; 2,5%), ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» и ОАО «АКРИХИН» (по 7 ТН; 2,2%), ООО «Производство Медикаментов» (6 ТН; 1,9%), ООО «КРКА-РУС», ЗАО «Медисорб», ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко» и ЗАО «Биоком» (у каждого по 5 ТН; 1,6%). Другие отечественные заводы-производители (всего – 51) предлагают на рынок в сумме 81 ТН, что составляет в сумме 25,5% ТН ЛС в ТЖК.

Таким образом, проведен маркетинговый анализ ЛС в форме ТЖК. Зарегистрированные для медицинского применения на территории РФ капсулированные ЛС имеет следующие макрохарактеристики: ЛС в капсульной форме, преимущественно монокомпонентные по составу, в основном зарубежного производства, принадлежат к 108 фармакотерапевтическим группам. Определены основные направления фармакотерапевтического применения ЛС в форме ТЖК: антибиотики различных групп, противоопухолевые средства, противогрибковые средства и средства, понижающие секрецию желез желудка. Полученные результаты свидетельствуют о нахождении номенклатуры ЛС в ТЖК в настоящее время на стадии роста и позволяют прогнозировать динамичное развитие сегмента капсулированных ЛС в ближайшие годы.

Выводы

1. Разрешенные для медицинского применения в РФ ЛС в форме ТЖК представлены 232 МНН, 723 ТН, 1153 лекарственными препаратами. Капсулированные лекарственные препараты составляют около 6% от общего числа ЛС, что существенно ниже, чем в зарубежных странах с развитой фармацевтической промышленностью. Стадия жизненного цикла номенклатуры ЛС в капсульной форме в РФ соответствует росту, что предопределяет широкие потенциальные возможности для расширения ассортимента.

2. Ассортимент ЛС в ТЖК структурирован по виду капсул, компонентности, стране-производителю. Капсульные ЛС представлены в 108 фармакотерапевтических группах. Установлены приоритетные области применения ЛС в форме ТЖК: антибиотики различных групп (11,2%), противоопухолевые средства (6,5%), противогрибковые средства (6,4%) и средства, понижающие секрецию желез желудка (5,4%). Полученные при структурном анализе результаты позволяют определить перспективные фармакотерапевтические цели при фармацевтической разработке новых ЛС в форме ТЖК.

ТАБЛИЦА 4.
ТОП-20 стран-производителей ЛС в форме ТЖК

№	Страна-производитель	ТН	
		Количество	%
1	Россия	318	44,0
2	Индия	82	11,2
3	Германия	44	6,0
4	Словения	30	4,1
5	Италия	24	3,3
6	Франция	20	2,8
7	Швейцария	19	2,7
8	Республика Беларусь	15	2,0
9	Венгрия	13	1,8
10	Испания	12	1,7
11	США	11	1,5
12	Латвия	10	1,3
13	Великобритания	9	1,2
14	Польша	9	1,2
15	Турция	8	1,1
16	Чешская Республика	8	1,1
17	Болгария	7	1,0
18	Сербия	7	1,0
19	Республика Хорватия	6	0,8
20	Нидерланды	5	0,7
21	Другие страны (29)	66	9,5
Итого		723	100,0

ТАБЛИЦА 5.
ТОП-20 отечественных заводов-производителей ЛС в форме ТЖК

№	Производитель	ТН	
		Количество	%
1	ЗАО «ФП «Оболенское»	34	10,7
2	ООО «Озон»	34	10,7
3	ЗАО «Канонфарма продакшн»	16	5,0
4	АО «ВЕРОФАРМ»	15	4,7
5	ЗАО «Вертекс»	14	4,4
6	ОАО «АВВА РУС»	13	4,0
7	ОАО «Валента Фармацевтика»	12	3,8
8	ОАО «Синтез»	12	3,8
9	ЗАО «Фармпроект»	11	3,5
10	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	10	3,1
11	ЗАО «Северная звезда»	10	3,1
12	ОАО «Фармасинтез»	8	2,5
13	ЗАО «Брынцалов-А»	8	2,5
14	ЗАО «Макиз-фарма»	7	2,2
15	ОАО «Акрихин»	7	2,2
16	ООО «Производство Медикаментов»	6	1,9
17	ООО «КРКА-РУС»	5	1,6
18	ЗАО «Медисорб»	5	1,6
19	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»	5	1,6
20	ЗАО «Биоком»	5	1,6
21	Другие заводы-производители (51)	81	25,5
Итого		318	100,0

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств РФ /ГРЛС/ (2016) / [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 28.11.2016 г.

Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv RF /GRLS/ (2016) / [Elektronnyy resurs] / Rezhim dostupa: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Data obrascheniya: 28.11.2016 g.

2. Алексеев К.В. и др. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. Фармация. 2009. № 5. С. 31-36.

Alekseev K.V. i dr. Vspomogatelnyye veschestva v tehnologii tverdykh kapsul. Farmatsiya. 2009. № 5. S. 31-36.

3. Демина Н.Б., Демина М.С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической области / под ред. С.Н. Быковского и др. М.: Изд-во «Перо», 2015. С. 196-236.

Demina N.B., Demina M.S. Razrabotka tehnologii proizvodstva kapsulnykh form lekarstvennykh preparatov. Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmatsevticheskoy oblasti / pod red. S.N. Bykovskogo i dr. M.: Izd-vo Pero, 2015. S. 196-236.

4. Могилюк В. Твердые лекарственные формы: капсулы. Фармацевтическая отрасль. 2015. № 3 (50). С. 32-37.

Mogilyuk V. Tverdye lekarstvennyye formy: kapsuly. Farmatsevticheskaya otrasl. 2015. № 3 (50). S. 32-37.

5. Fahr A., Voigt R. Voigt pharmazeutische Technologie. Deutscher Apotheker Verlag. 2015. P. 316-323.

6. Ким В.Э. Фармакотехнологическое исследование и обоснование состава фитокомпозиции седативного действия для разработки на ее основе лекарственного препарата: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Ким Владислав Эрнестович. Пятигорск, 2015. 136 с.

Kim V.E. Farmakotekhnologicheskoye issledovanie i obosnovanie sostava fitokompozitsii sedativnogo deystviya dlya razrabotki na ee osnove lekarstvennogo preparata: avtoref. dis. ... kand. farm. nauk: 14.04.01 / Kim Vladislav Ernestovich. Pyatigorsk, 2015. 136 s.

7. Шаблакова А.С. Исследования по разработке и стандартизации твердых лекарственных форм противовирусного препарата триазавирина: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Анна Сергеевна Шаблакова. Пермь, 2013. 25 с.

Shablakova A.S. Issledovaniya po razrabotke i standartizatsii tverdykh lekarstvennykh form protivovirusnogo preparata triazavirina: avtoref. dis. ... kand. farm. nauk: 14.04.01 / Anna Sergeevna Shablakova. Perm', 2013. 25 s.

8. Иванова Н.А. Разработка технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Наталия Александровна Иванова. Пермь, 2013. 24 с.

Ivanova N.A. Razrabotka tehnologii proizvodstva myagkih zhelatinovykh kapsul s gidrofil'nymi napolnitelyami rotatsionno-matrichnyim metodom: avtoref. dis.... kand. farm. nauk: 14.04.01 / Nataliya Aleksandrovna Ivanova. Perm', 2013. 24 s.

9. Сульдин А.С. Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Александр Сергеевич Сульдин. Пермь, 2015. 172 с.

Sul'din A.S. Sozdanie tverdykh lekarstvennykh form ladastena i kombinirovannogo preparata psihotropnogo deystviya: avtoref. dis. ... kand. farm.nauk: 14.04.01/Aleksandr Sergeevich Suldin. Perm', 2015. 172 s.

10. Юрьева И.Н. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин». Пермский медицинский журнал. 2016. Т. XXXIII. № 1. С. 59-65.

Yur'eva I.N. Izuchenie vliyaniya tehnologicheskikh faktorov na pokazateli kachestva tabletoek i kapsul lekarstvennogo preparata «Fluoksetin». Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2016. T. XXXIII. № 1. S. 59-65.

11. Макарова О.Г. Разработка технологии и стандартизация капсул «Экортин форте» и гастроретентивных таблеток с экстрактом коры осины сухим: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Оксана Геннадьевна Макарова. Пермь, 2013. 26 с.

Makarova O.G. Razrabotka tehnologii i standartizatsiya kapsul «Ekortin forte» i gastoretentivnykh tabletoek s ekstraktom kory osiny suhim: avtoref. dis.... kand. farm. nauk: 14.04.01 / Oksana Gennad'evna Makarova. Perm', 2013. 26 s.

12. Дворникова Л.Г. Фитохимическое изучение кукурузы столбиков с рыльцами и создание на их основе препаратов гепатопротекторного действия: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01, 14.04.02 / Любовь Габлулбариевна Дворникова. Пермь, 2013. 26 с.

Dvornikova L.G. Fitohimicheskoye izuchenie kukuruzy stolbikov s ryil'tsami i sozdanie na ih osnove preparatov gepatoprotekturnogo deystviya: avtoref. ...kand. farm. nauk: 14.04.01, 14.04.02 / Lyubov Gablulbarievna Dvornikova. Perm', 2013. 26 s.

13. Чехани Н.Р. Создание комплексного актопротекторного средства на основе лекарственного растительного сырья: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Нино Рамазовна Чехани. Москва, 2015. 25 с.

Chehani N.R. Sozdanie kompleksnogo aktoprotekturnogo sredstva na osnove lekarstvennogo rastitel'nogo syrya: avtoref. ...kand. farm.nauk: 14.04.01 / Nino Ramazovna Chehani. Moskva, 2015. 25 s.

14. Ложкин Ю.Г. Разработка состава и технологии комплексных противокашлевых препаратов природного происхождения: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Юрий Геннадьевич Ложкин. Москва, 2015. 145 с.

Lozhkin Yu.G. Razrabotka sostava i tehnologii kompleksnykh protivokashlevykh preparatov prirodnoy proishozhdeniya: dis. ...kand. farm. nauk: 14.04.01 / Yuriy Gennadevich Lozhkin. Moskva, 2015. 145 s.

15. Бабаева М.В. Разработка технологии и стандартизация экстрактов сборов сухих для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Марина Владимировна Бабаева. Пермь, 2012. 20 с.

Babaeva M.V. Razrabotka tehnologii i standartizatsiya ekstraktov sborov suhikh dlya lecheniya infektsionno-vozpалitel'nykh zabolovaniy mochevyvodyaschikh putey: avtoref. ...kand. farm.nauk: 14.04.01 / Marina Vladimirovna Babaeva. Perm', 2012. 20 s.

16. Корочинский А.В. Технологическая разработка иммобилизованных лекарственных форм с биоспорином и их исследования: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Алексей Викторович Корочинский. Пятигорск, 2014. 145 с.

Korochinskiy A.V. Tehnologicheskaya razrabotka immobilizovannykh lekarstvennykh form s biosporinom i ih issledovaniya: dis. ...kand. farm. nauk: 14.04.01 / Aleksey Viktorovich Korochinskiy. Pyatigorsk, 2014. 145 s.

17. Юрьева И.Н., Вдовина Г.П., Кориюкина И.П. Разработка состава и технологии капсул лекарственного препарата, содержащего кальций. Пермский медицинский журнал. 2016. Т. XXXIII. № 1. С. 71-78.

Yur'eva I.N., Vdovina G.P., Koryukina I.P. Razrabotka sostava i tehnologii kapsul lekarstvennogo preparata, sodержaschego kal'tsiy. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2016. T. XXXIII. № 1. S. 71-78.

18. Демченко Д.В. Разработка технологии мягких агаровых капсул с масляными экстрактами: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Дмитрий Валентинович Демченко. Санкт-Петербург, 2015. 25 с.

Demchenko D.V. Razrabotka tehnologii myagkih agarovykh kapsul s maslyanyimi ekstraktami: avtoref. ... kand. farm. nauk: 14.04.01 / Dmitriy Valentinovich Demchenko. Sankt-Peterburg, 2015. 25 s.

19. Гаммель И.В., Запорожская Л.И., Петров П.Т. Сравнительное изучение возможности промышленного капсулирования осетрового жира «витойл» капельным и ротационно-матричным методами. Медицинский альманах. 2013. № 1 (25). С. 188-191.

Gammel' I.V., Zaporozhskaya L.I., Petrov P.T. Sravnitel'noye izuchenie vozmozhnosti promyshlennogo kapsulirovaniya osetrovogo zhira «vitoyl» kapel'nyim i rotatsionno-matrichnyim metodami. Meditsinskiy almanah. 2013. № 1 (25). S. 188-191.

20. Гаммель И.В., Тенцова А.И. Исследование физико-химических свойств и специфической активности осетрового жира «Витойл» в мягких желатиновых капсулах. Фармация. 1997. № 6. С. 15-19.

Gammel' I.V., Tentsova A.I. Issledovanie fiziko-himicheskikh svoystv i spetsificheskoy aktivnosti osetrovogo zhira «Vitoyl» v myagkih zhelatinovykh kapsulah. Farmatsiya. 1997. № 6. S. 15-19.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 579.84:597.67:577.21.08

Код специальности ВАК: 14.02.02

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОФАГА ПРОТИВ ACINETOBACTER BAUMANNII

О.С. Федотова¹, Ю.А. Захарова²,

¹ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций», г. Екатеринбург,

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

Захарова Юлия Александровна – e-mail: permbiolab@mail.ru

Дата поступления
09.01.2018

Цель: разработка экспериментальной серии препарата бактериофага против *Acinetobacter baumannii* на основе актуальных госпитальных штаммов микроорганизмов. **Материал и методы.** Изучен микробный пейзаж 27 отделений 8 многопрофильных стационаров, включая 415 образцов. Выделенные бактериальные изоляты *Acinetobacter baumannii* идентифицированы классическими методами. Производственная серия препарата бактериофага против *A. baumannii*, полученная согласно разработанному на предприятии регламенту, изучена на степень литической активности по методу Аппельмана и Грация с использованием 8 контрольных и 116 региональных штаммов *A. baumannii*. **Результаты.** В результате проведенных исследований изучен микробный пейзаж многопрофильных стационаров, установлен высокий уровень циркуляции *A. baumannii*. Выделено 405 актуальных госпитальных штаммов возбудителя, на основе которых сформирована коллекция штаммов продуцентов бактериофага *A. baumannii* из 60 изолятов. Из сточных вод и клинического материала получен и в дальнейшем охарактеризован ацинетобактерный бактериофаг. Литическая активность препарата бактериофага против *A. baumannii*, оцененная на 53 региональных штаммах, выделенных из ОРИТ, составила 81,0% и была существенно выше, чем чувствительность штаммов к ципрофлоксацину (3,4%), имипенему (23,7%), амикашину (47,0%). **Выводы.** Таким образом, экспериментальная серия препарата бактериофага против *A. baumannii*, разработанная в производственных условиях, показала высокий уровень специфической и литической активности, что предполагает его широкое использование как средства биологической дезинфекции.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, бактериофаг, специфическая активность, госпитальные штаммы микроорганизмов.

Objective. Developing a batch of *Acinetobacter baumannii* bacteriophage preparation based on the current hospital microorganism strains. **Materials and methods.** The microbial landscape in 27 units of 8 multi-specialty hospitals was studied using 415 specimens. The *A. baumannii* isolates detected were identified using conventional techniques. A batch of *A. baumannii* bacteriophage obtained in compliance with the in-house regulations was studied for lytic activity by Appelman and Grazia on 8 control *A. baumannii* strains. **Results.** The study resulted in identification of the microbial landscape in the multi-specialty hospitals, and a high *A. baumannii* circulation rate was established. 405 current hospital strains of the causative agent were isolated to form a collection of *A. baumannii* bacteriophage producer strains containing its 60 isolates. Sewage waters and clinical materials were used to obtain an *Acinetobacter* bacteriophage which was then characterized. The lytic activity of *A. baumannii* bacteriophage evaluated using 53 regional strains isolated from ICUs was 81,0%, which was considerably higher than the sensitivity of the microorganism strains to ciprofloxacin (3,4%), imipenem (23,7%) and amikacin (47,0%). **Conclusions.** In summary, a batch of *A. baumannii* bacteriophage developed in a productive environment demonstrated high levels of specific and lytic activity, which suggests its wide application as a biological disinfectant.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, bacteriophage, specific activity, hospital microorganism strains.

Введение

Большинство инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), развивается вследствие инфицирования пациентов госпитальными штаммами [1]. Среди возбудителей гнойно-септических инфекций по литературным данным наиболее значимы штаммы грамотрицательных микроорганизмов, среди которых лидирующее место занимает *Acinetobacter baumannii* [2, 3]. Прежде всего, это относится к отделениям реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ожоговым стационарам [4]. Воротами ацинетобактерной инфекции чаще являются дыхательные пути, раны разного происхождения, органы желудочно-кишечного тракта, мочевыводящая система. Данный микроорганизм является причиной развития сепсиса, госпитальных пневмоний, инфекций кожи и мягких тканей (в том числе у больных с термическими поражениями), менингитов, абсцессов мозга, эндокардитов, перитонитов, урологических катетерассоциированных инфекций [5].

Вместе с тем увеличилась частота встречаемости *A. baumannii* в поликлинических условиях, что, вероятно, обусловлено расширением оказания амбулаторной помощи населению и заносом возбудителя в период реабилитации пациентов из отделений стационара.

Высокая выживаемость на объектах внешней среды и способность персистировать в течение продолжительного периода времени в условиях лечебного окружения увеличивают риск передачи этого микроорганизма через руки медицинского персонала и предметы обихода. На фоне интенсивного использования антибиотиков широкого спектра действия происходит быстрое распространение *A. baumannii* и растет его антибиотикорезистентность [6, 7].

В этой связи разработка препарата бактериофага с направленностью против *A. baumannii* как метода сочетанной этиотропной терапии и профилактической дезинфекции представляется нам весьма актуальной.

Цель исследования: обосновать целесообразность разработки бактериофага против *Acinetobacter baumannii*, получить экспериментальную серию препарата с высокой литической и специфической активностью.

Материал и методы

В период 2002–2010 гг. в ходе микробиологического мониторинга традиционными бактериологическими методами изучен микробный пейзаж биологического материала от пациентов и проб с объектов госпитальной среды 27 отделений 8 многопрофильных стационаров (ОРИТ, хирургии, урологии, терапии, отоларингологии, соматопсихиатрии, микрохирургии глаза). Изучено 415 образцов, выделено 957 штаммов микроорганизмов.

Проведен анализ видового состава неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб), колонизирующих пациентов и контаминирующих больничные объекты. Проведена их сравнительная характеристика.

В 2010–2014 гг. на базе ФГУП «НПО "Микроген"» МЗ РФ «Пермское НПО «Биомед» в отделе бактериофагов была создана музейная коллекция штаммов *A. baumannii* из 405 представителей, полученных из лечебных организаций (ЛО) гг. Москвы, Санкт-Петербурга, Перми, Калининграда, Минска. Бактериальные изоляты выделены из клинического материала от пациентов (раневое отделяемое, тканевые биоптаты, мокрота, бронхоальвеолярный ла-

важ, плевральная жидкость, моча, содержимое дренажей) и смывов с объектов внешней среды. Первичную идентификацию штаммов проводили на клинических базах ЛО по месту выделения, в соответствии с нормативными документами [8]. Реидентификацию изолятов *A. baumannii* проводили на базе лаборатории ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, использованы наборы Микро-Ла-Тест® NEFERM test 24 (производство «Erba Lachema», Чехия).

Для определения чувствительности *A. baumannii* к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона использовали диски с ципрофлоксацином (5 мкг), хлорамфениколом (30 мкг), имипенемом (10 мкг), тигециклином (15 мкг), амикацином (30 мкг), полимиксином (300 ед.), цефоперазон/сульбактамом (50/50 мкг). Результаты интерпретировали, руководствуясь оценочными критериями EUCAST [9], МУК 4.2.1890-04 [10] и клиническими рекомендациями [11].

Одновременно в ЛО г. Перми и г. Санкт-Петербурга (из сточных вод и биологического материала от пациентов) был получен ацинетобактерный бактериофаг.

Диапазон и степень активности бактериофага определяли в производственных условиях согласно разработанному регламенту, количественно, по методу Аппельмана, путем приготовления десятикратных последовательных разведений препарата от 10^{-1} до 10^{-6} .

Для определения концентрации фаговых частиц в бактериофаге по методу Грация применяли двухслойный агар, состоящий из 1,5% мясо-пептонного агара (нижний слой) и 0,7% мясо-пептонного агара (верхний слой) [12].

Специфическую активность экспериментальной серии препарата бактериофага изучали на восьми контрольных штаммах *A. baumannii* из коллекции микроорганизмов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России. Диапазон действия бактериофага оценивали капельным методом (спот-тестом) на тест-штаммах микроорганизмов из производственной коллекции ФГУП «НПО Микроген» МЗ РФ «Пермское НПО «Биомед»: *Staphylococcus aureus* (10 шт.), *Streptococcus spp.* (10 шт.), *Proteus vulgaris* (5 шт.), *Proteus mirabilis* (5 шт.), *Klebsiella pneumoniae* (10 шт.), *Escherichia coli* (10 шт.), *Shigella spp.* (10 шт.), *Salmonella spp.* (10 шт.), *Yersinia*

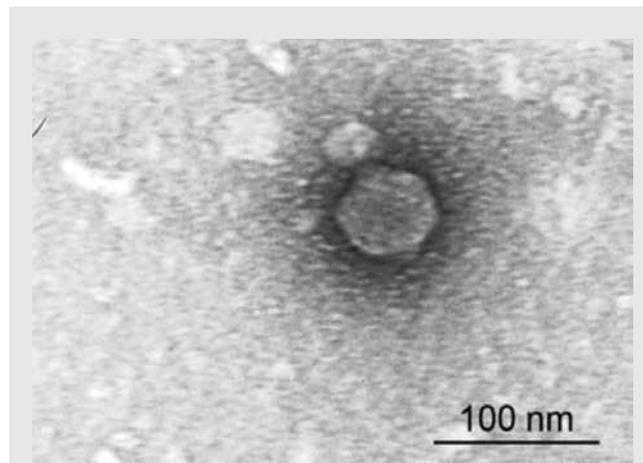


РИС. 1.
Бактериофаг *A. baumannii* (электронная микроскопия).

enterocolitica (10 шт.), Acinetobacter baumannii (20 шт.). Испытуемый бактериальный штамм в виде 18-часовой бульонной культуры распределяли по поверхности чашки Петри с питательным агаром. На газон с впитавшейся культурой наносили по 1 капле (0,03 мл) экспериментальной серии бактериофага с последующей инкубацией при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 18 часов. Наличие полной зоны лизиса на посевном газоне свидетельствовало о чувствительности штамма к бактериофагу.

Дополнительно специфическую активность экспериментальной серии бактериофага оценивали выше описанным способом на 116 штаммах *A. baumannii*. Региональные штаммы выделены в 2015 году в ЛО г. Перми. Параллельно проводили оценку их чувствительности к профильным антибиотикам: ципрофлоксацину, хлорамфенику, имипенему, тигециклину, амикацину, полимиксину, цефоперазон/сульбактам.

Результаты исследования

На протяжении периода эпидемиологического наблюдения (2002–2010 гг.) за циркуляцией условно-патогенных микроорганизмов в 27 отделениях 8 многопрофильных ЛО Пермского края (изучено 957 штаммов) нами было установлено, что представители НГОБ в их общей структуре составили 25,8%, стафилококки – 29,0%, энтеробактерии – 22,6%, энтерококки – 19,4% и коринебактерии – 3,2%. Среди пациентов НГОБ встречались в 15,4% случаев, во внешней среде – в 4,9%, что подтверждает мнение специалистов о том, что при проведении микробиологического мониторинга в первую очередь необходимо обследовать биологические материалы от пациентов, а не объекты внешней среды [13]. Отметим, что среди больничных объектов, контаминированных НГОБ, чаще встречались санитарно-техническое оборудование, необработанные предметы от пациентов и дезинфицирующие средства. Основными представителями НГОБ были *Pseudomonas aeruginosa* (33,6%), *Acinetobacter baumannii* (30,8%), *Stenotrophomonas maltophilia* (12,5%). Существенно меньшую долю занимали *Acinetobacter lwoffii* (8,1%), *Alcaligenes faecalis* (5,3%), *Alcaligenes denitrificans* (3,6%), *Acinetobacter junii* (3,2%), *Alcaligenes calcoaceticus* (2,8%). При этом, если во внешней среде преобладала *P. aeruginosa* – 61,1%, то среди пациентов доминировал *A. baumannii* –

38,2%. Вероятно, это связано с тропностью *A. baumannii* к локусам человека, в то время как *P. aeruginosa* – водный сапрофит.

Учитывая ведущие позиции *A. baumannii* в структуре микрофлоры ЛО и их преобладание среди пациентов, на базе ФГУП «НПО "Микроген"» МЗ РФ «Пермское НПО "Биомед"» была проведена работа по созданию препарата бактериофага против *A. baumannii*.

Совместно с сотрудниками СПбГМА им. И.И. Мечникова из биологического материала от пациентов и сточных вод стационара в 2014 г. был получен специфический бактериофаг с литической активностью против *A. baumannii*.

Экспериментальная серия препарата, созданная в производственных условиях, была подвергнута электронной микроскопии на базе лаборатории молекулярной биоинженерии Института биоорганической химии РАН им. акад. М.М. Шемякина, Ю.А. Овчинникова (Москва) (рис. 1).

Бактериофаг *A. baumannii* был отнесен к морфогруппе С1 семейства Podoviridae, имел форму правильного икосаэдрического капсида диаметром 55 нм с коротким несократимым хвостом 5–7 нм без видимых минорных элементов (шипов, фибрилл, аксессуарных капсомер).

Из сформированной коллекции культур 405 штаммов *A. baumannii* в отделе бактериофагов научно-производственного объединения были отобраны 60 изолятов, лизирующихся в высокой степени полученным бактериофагом, для включения их в производственную коллекцию штаммов-продуцентов бактериофага с целью получения наибольшего количества бактериальной массы при минимальных экономических затратах. Основными условиями включения штаммов в производственную коллекцию явились типичные биологические свойства, лизис маточным бактериофагом в титре 10^{-6} по методу Аппельмана.

Центром экспертизы и контроля МИБП ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России были предоставлены контрольные штаммы для проверки специфичности экспериментальной серии бактериофага. Контрольные штаммы *A. baumannii* в количестве 8 штук обладали типичными морфологическими, культуральными и биохимическими свойствами.

В ходе эксперимента установлено, что специфическая активность ацинетобактерного бактериофага по методу

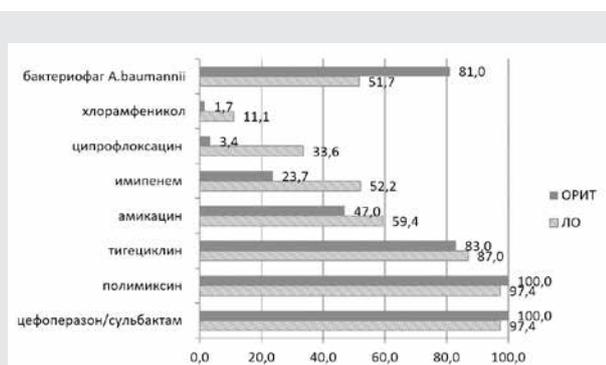


РИС. 2.
Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii* (%).

ТАБЛИЦА.

Диапазон действия экспериментальной серии препарата бактериофага против *A. baumannii*

Наименование организмов	Количество штаммов (n=100)	Фаголизабельность
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	отсутствует
<i>Streptococcus spp.</i>	10	отсутствует
<i>Proteus vulgaris</i>	5	отсутствует
<i>Proteus mirabilis</i>	5	отсутствует
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	отсутствует
<i>Escherichia coli</i>	10	отсутствует
<i>Shigella spp.</i>	10	отсутствует
<i>Salmonella spp.</i>	10	отсутствует
<i>Yersinia enterocolitica</i>	10	отсутствует
<i>Acinetobacter baumannii</i>	20	100%

Аппельмана (на жидкой питательной среде при последовательных десятичных разведениях препарата от 10^{-1} до 10^{-8}) составила 10^{-4} - 10^{-5} , концентрация фаговых частиц методом Грация – $3,2 \times 10^5$ – $3,4 \times 10^6$.

Следующая серия опытов включала оценку специфичности действия препарата капельным методом (стоп-тест) в отношении 100 штаммов микроорганизмов различных видов, родов, семейств из производственной коллекции (таблица).

Результаты исследования позволили сделать вывод о высокой (100%) специфической активности препарата: бактериофаг лизировал только штаммы *A. baumannii* и не влиял на ростовые характеристики перечисленных в таблице тестируемых микроорганизмов.

Оценка фаголизательности препарата была изучена нами в 2015 г. на 116 региональных штаммах микроорганизмов, циркулирующих в урологических, терапевтических, отоларингологических, сомато-психиатрических отделениях стационаров и выделенных от пациентов амбулаторного звена ЛО г. Перми. В их числе 53 изолята, выделенные в ОРИТ. Преимущественными местами локализации *A. baumannii* явились отделяемое ран – 28,4% и БАЛЖ – 20,6%. Из мочи идентифицировано 13,7% штаммов, из отделяемого зева – 11,8%, из носа – 4,0%, из уха – 5,1%, дренажей – 0,9%, цервикального канала – 2,6%, кишечника – 1,7%, секционного материала – 6,0%, с объектов внешней среды – 5,2%.

Из 116 штаммов к цефоперазон/сульбактаму и полимиксину были чувствительны 97,4±1,5%, тигециклину – 87,0±3,1%. Существенно ниже оказался уровень чувствительности к амикацину – 59,4±4,6%, имипенему – 52,2±4,6% и ципрофлоксацину – 33,6±4,3%. Низкой антибактериальной активностью характеризовался хлорамфеникол – 11,1±2,9%. Чувствительность *A. baumannii*, выделенных в ЛО г. Перми, к экспериментальной серии бактериофага в целом на момент определения составила 51,7±4,6% (рис. 2).

При этом изоляты из ОРИТ имели показатель чувствительности к бактериофагу 81,0%, на фоне чувствительности к амикацину – 47,0%, имипенему – 23,7%, ципрофлоксацину – 3,4%, хлорамфениколу – 1,7%.

Заключение и выводы

Таким образом, разработанная экспериментальная серия препарата бактериофага против *A. baumannii* показала высокий уровень литической и специфической активности. Перспективы дальнейшего использования препарата продиктованы высоким уровнем устойчивости возбудителей к антибиотикам, прежде всего в ОРИТ, где бактериофаг может быть использован с лечебной и профилактической целью, в т. ч. как средство биологической дезинфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г. Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Поликлиника. 2014. № 6. С. 6-9.
Akimkin V.G. Aktual'nye napravleniya nauchnyh issledovanij v oblasti nespecificheskoj profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi. Poliklinika. 2014. № 6. S. 6-9.
2. Al-Kadmy I.M.S., Salman I.M.A., Khazaal S.S. Molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolated from Iraqi hospital environment. *New Microbes New Infect.* 2017. № 3 (21). P. 51-57.
3. Darvishi M. Virulence factors profile and antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from various infections recovered from immunosuppressive patients. *Biomed Pharmacol J.* 2016. № 9 (3).
4. Shamsizadeh Z., Nikaeen M., Esfahani B.N. et al. Detection of antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospital environments: potential sources for transmission of *Acinetobacter* infections. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2017. № 22. P. 44.
5. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике. Медицинские новости. 2011. № 5. С. 31-39.
Gorbich Ju.L., Karpov I.A., Krechikova O.I. Infekcii, vyzvannye Acinetobacter baumannii: faktory riska, diagnostika, lechenie, podhody k profilaktike. Medicinskie novosti. 2011. № 5. S. 31-39.
6. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter*. Анестезиология и реаниматология. 2014. № 1. С. 26-32.
Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V., Kuznecova S.M. Problema lecheniya gnojno-vospalitel'nyh oslozhnenij, obuslovlennyh Acinetobacter. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014. № 1. S. 26-32.
7. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Антибактериальная терапия инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*. Здоровоохранение. Минск. 2013. № 6. С. 68-73.
Gorbich Yu.L., Karpov I.A. Antibakterial'naya terapiya infekcii, vyzvannoj Acinetobacter baumannii. Zdravoohranenie. Minsk. 2013. № 6. S. 68-73.
8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985. № 535.
Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemyh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij. Prikaz Minzdrava SSSR ot 22.04.1985. № 535.
9. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_8.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended (дата обращения 04.01.2018).
10. МУК 4.2.1890-04. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: утв. Глав. гос. санит. врачом Рос. Федерации: введ. в действие с 04.03.04. – Москва: Минздрав России, 2004. - 75 с.
MUK 4.2.1890-04. Metodicheskie ukazaniya po opredeleniyu chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: utv. Glav. gos. sanit. vrachom Ros. Federatsii: vved. v dejstvii s 4.03.04. – Moskva: Minzdrav Rossii, 2004. - 75 s.
11. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> (дата обращения 10.10.2017).
12. Адамс М. Бактериофаги / пер. с англ. под. ред. А.С. Кривинского. М. 1961. 527 с.
Adams M. Bakteriofagi / per. s ang. pod. red. A.S. Krivinskogo. M. 1961. 527 s.
13. Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В. Сравнительная характеристика микрофлоры, выделенной из очагов гнойно-септических инфекций с множественными и единичными случаями. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 5. С. 16-21.
Zakharova J.A., Fel'dblyum I.V. Sravnitel'naya harakteristika mikroflory, vydelennoj iz ochagov gnojno-septicheskikh infekcij s mnozhestvennymi i edinichnymi sluchayami. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2009. № 5. S. 16-21.

ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ТЯЖЕСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

О.Б. Немчанинова¹, Т.Г. Павлова², О.Н. Позднякова¹, Е.В. Свечникова^{1,3},

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,

²ГБУЗ КО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово,

³ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Немчанинова Ольга Борисовна – e-mail: sadv.nsk@mail.ru

Дата поступления
06.02.2018

Цель исследования: провести сравнительный анализ отдельных составляющих образа жизни, в том числе фактического неорганизованного питания, и определить их взаимосвязь с тяжестью клинического течения у больных легкой и среднетяжелой формой псориаза. **Методология.** Исследованы отдельные составляющие образа жизни у 261 больного с диагнозом: «Вульгарный псориаз», в стационарной и прогрессирующей стадиях. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести клинического течения: с легкой (n=101) и средней (n=160). Мужчины составили 54% от общего количества больных (n=142), женщины – 46% (n=119). С учетом возраста, исследование проводилось в двух возрастных группах. В I группе (18–29 лет) обследовано 37,3% пациентов мужского пола и 26,9% – женского; во II (30–59 лет) – 62,7% мужчин и 73,1% женщин. Сбор информации о питании и пищевом статусе и составляющих образа жизни больных осуществлен с применением клинических, антропометрических, гигиенических методов исследований. Для определения факторов, оказывающих влияние на тяжесть клинического течения псориаза, использован метод распознавания образов. **Результаты:** выявлены наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на усиление тяжести клинического течения заболевания (употребление алкогольных напитков, индекс массы тела выше нормы (ИМТ), возраст, недостаточное потребление белка с пищей, нарушения пищевого поведения).

Ключевые слова: псориаз, тяжесть клинического течения, составляющие образа жизни, взаимосвязь тяжести псориаза с составляющими образа жизни.

The aim of the study: to conduct a comparative analysis of individual components of lifestyle, including the actual informal power and to define their relationship with the severity of the clinical course of patients with mild and moderate form of psoriasis. **Methodology:** we investigated the separate components of lifestyle from 261 patients with diagnosis of «Psoriasis vulgaris» in stationary and progressive stages. All patients were divided into two groups depending on the severity of the clinical course: with a light (n=101) and intermediate (n=160). Men made up 54% of the total number of patients (n=142), female 46% (n=119). With regard to age, the study was conducted in two age groups. In group I (18–29 years old) surveyed by 37,3% of patients are male and 26,9% female; in the second (30–59 years) – 62,7% of men and 73,1% of women. The collection of information about nutrition and nutritional status and components of lifestyle patients was carried out using clinical, anthropometric, hygienic methods of research. To determine the factors that influence the severity of clinical course of psoriasis, we used the method of pattern recognition. **Results:** identified the most significant factors influencing the increased severity of the clinical course of the disease (alcohol, body mass index above normal (BMI), age, lack of protein, eating disorders).

Key words: psoriasis, severity of clinical course, lifestyle, correlation of severity of psoriasis and components of lifestyle.

Актуальность

Псориаз в настоящее время остается одной из актуальнейших проблем дерматологии вследствие значительной распространенности среди населения земного шара, поражения не только кожи, но и суставов, внутренних органов, роста уровня заболеваемости среди пациентов разных возрастных групп, увеличения количества тяжелых и торпидных к проводимой терапии случаев заболевания [1–3]. Все это обуславливает постоянный неослабевающий интерес к дальнейшему изучению факторов, влияющих на дебют и развитие дерматоза, поиск новых методов терапии и их комбинации [4–6]. Псориаз часто ассоциируется с коморбидными состояниями (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, печени и желчевыводящих путей), формирующими так называемый порочный круг и еще более утяжеляющими клиническое течение уже существующего заболевания [7–9].

Цель исследования: провести сравнительный анализ отдельных составляющих образа жизни, в том числе фактического неорганизованного питания, и определить их взаимосвязь с тяжестью клинического течения у больных легкой и среднетяжелой формой псориаза.

Материал и методы

Исследования проведены на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ КО КОККВД) г. Кемерово. В них были включены больные вульгарным псориазом (n=261) трудоспособного возраста (18–59 лет включительно), обратившиеся за медицинской помощью в течение 1 года (с сентября 2014 года по сентябрь 2015 года), с клиническими формами заболевания: легкой и средней степени тяжести, в стационарной и прогрессирующей стадиях патологического процесса. Из общего количества обследуемых 54% составили

мужчины (n=142), 46% – женщины (n=119). Пациенты с псориазом были разделены на две возрастные группы. В I возрастной группе (18–29 лет) обследовано 37,3% пациентов мужского пола и 26,9% – женского; во II возрастной группе (30–59 лет) – 62,7% мужчин и 73,1% женщин.

Выборка осуществлялась методом направленного отбора с соблюдением репрезентативности, на добровольной основе, с получением письменного информированного согласия на участие в исследованиях, с соблюдением конфиденциальности во всех документах обследования.

Все больные псориазом были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести клинического течения, которая оценивалась по индексу PASI и частоте обострения в течение года: с легкой – от 0 до 9,9 балла включительно (n=101), 1–2 обострения в год, и средней – от 10 до 29,9 балла (n=160), с частотой обострений 2–3 раза в год.

Сбор информации о питании и пищевом статусе и составляющих образа жизни больных осуществлен с применением клинических, антропометрических, гигиенических методов исследований. Проведение статистической обработки полученных материалов выполнено с применением параметрической и непараметрической статистики. Определение факторов, оказывающих влияние на тяжесть клинического течения псориаза, производилось с помощью метода распознавания образов.

В ходе выполнения исследования анализировались фактическое питание, пищевое поведение, пищевой статус больных псориазом легкой и среднетяжелой формы и определялась их связь с клиническим течением заболевания. Проанализирована первичная медицинская документация, проведено клиническое обследование пациентов. При помощи анкетно-опросного метода изучено пищевое поведение и составляющие образа жизни, составлены и заполнены карты оценки состояния здоровья пациентов с псориазом, опросник по оценке фактического неорганизованного питания. Динамика изменения массы тела у исследуемых больных проводилась методом опроса.

Результаты и их обсуждение

Проанализированы факторы, оказывающие влияние на тяжесть клинического течения псориаза у исследуемых больных. Результаты проведенного аналитического исследования представлены в таблице.

В ряду определяющих факторов на первом месте оказалось употребление алкоголя пациентами (ВИ=5,4), на втором ИМТ выше нормы (ВИ=3,9), на третьем – возраст (ВИ=3,5), далее – достаточность потребления белка с пищей (ВИ=2,5), нарушение режимов питания (ВИ=2,2), занятия физической культурой (ВИ=2,1), кратность приемов пищи (ВИ=2,0), прием витаминных комплексов и (или) БАД (ВИ=1,9), достаточность материальных средств, информированность

ТАБЛИЦА.

Факторы, влияющие на тяжесть клинического течения псориаза

Факторы	Градация факторов	Удельный вес лиц		Коэффициент правдоподобия	Весовой индекс фактора
		с легким течением (P ₁)	со среднетяжелым течением (P ₂)		
Возраст	18–29 лет	57,1	42,9	1,33	3,5
	30–59 лет	27,6	72,4	0,38	
Материальные средства	Достаточно	34,4	65,6	0,52	1,3
	Недостаточно	40,2	59,8	0,67	
Информированность в вопросах питания	Достаточная	32,8	67,2	0,49	1,3
	Недостаточная	39,4	60,6	0,65	
Кратность приемов пищи	Достаточная	49,4	50,6	0,98	2,0
	Недостаточная	32,9	67,1	0,49	
Режим питания	Нарушен	30,2	69,8	0,43	2,2
	Не нарушен	48,9	51,1	0,96	
Потребление белка	Достаточно	49,4	50,6	0,98	2,5
	Недостаточно	28,6	71,4	0,4	
Курение	Курят	35,7	64,3	0,56	1,3
	Не курят	43,0	57,0	0,75	
Алкогольные напитки	Не потребляют	46,9	53,1	0,88	5,4
	1 раз в неделю и чаще	16,1	83,9	0,19	
	Реже 1 раза в неделю	50,7	49,3	1,03	
Витаминно-минеральные комплексы	Не потребляют	33,1	66,9	0,50	1,9
	Иногда потребляют	43,0	57,0	0,75	
	Регулярно потребляют	48,1	51,9	0,93	
Физические нагрузки в быту	Не занимаются	30,6	69,4	0,44	2,1
	Иногда занимаются	48,5	51,5	0,94	
	Регулярно занимаются	42,9	57,1	0,75	
ИМТ	На уровне нормы	56,2	43,8	1,28	3,9
	Выше нормы	25,0	75,0	0,33	
Динамика массы тела за полгода	Не увеличился	40,9	59,1	0,69	1,2
	Увеличился	35,9	64,1	0,56	

в вопросах питания и курение (ВИ=1,3), положительная динамика веса за последние шесть месяцев (ВИ=1,2).

Среди пациентов, страдающих псориазом, установлена значительная распространенность избыточного веса и ожирения, а также положительная динамика веса за последние шесть месяцев, что во многом определяет особенности течения псориаза. При среднетяжелом течении псориаза больше, в сравнении с легким, удельный вес пациентов с ИМТ выше нормы.

Результаты исследования состава тела показали, что в группе пациентов со среднетяжелым псориазом средний уровень жира статистически значимо выше, чем у пациентов с легким, хотя его уровень находился в пределах нормы. Отклонения от нормы по биохимическим показателям крови, характеризующим белковый, жировой и углеводный обмены, при среднетяжелом течении псориаза встречались чаще.

В ряду факторов, влияющих на тяжесть клинического течения псориаза в сторону утяжеления, у исследуемых больных к определяющим были отнесены: употребление алкоголя, ИМТ выше нормы, возраст, недостаточное потребление белка в рационе, нарушение режима питания.

Заключение

Установлено, что больные псориазом, имеющие среднюю степень тяжести клинического течения заболевания, статистически значимо чаще употребляют алкогольные напитки, чаще имеют индекс массы тела выше нормы, имеют дефицит поступления белка с суточным рационом неорганизованного фактического питания, недостаточную кратность приемов пищи в течение суток и нерациональный режим питания в течение суток, реже занимаются физической культурой, имеют избыточный вес и ожирение, а также положительную динамику веса за последние шесть месяцев.

Таким образом, проведенные клинические исследования у больных псориазом на территории Кузбасса позволяют сделать вывод, что выявленные вредные привычки в отдельных составляющих образа жизни, нарушение пищевого поведения и несбалансированность суточных рационов фактического питания по белковой составляющей химического состава вносят свой вклад в формирование особенностей клинического течения дерматоза в сторону утяжеления. Установлена необходимость коррекции отдельных составляющих образа жизни, фактического питания и пищевого поведения при комплексной терапии у больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте. Ч. I. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 4). С. 74-81.
Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Ambarchyan E.H.T., Materikin A.I. Sistemnaya terapiya psoriaza v detskom vozraste. Ch. I. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017. № 4). S. 74-81.
2. Бабкин А. В. Роль патологии желудочно-кишечного тракта в этиопатогенезе псориаза. Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2011. Т. 1. С. 241-247.
Babkin A. V. Rol' patologii zheludochno-kishechnogo trakta v etiopatogeneze psoriaza. Vestn. Ros. voen.-med. akademii. 2011. T. 1. S. 241-247.
3. Алексеева Н.С., Руина И.А. Влияние образа жизни на развитие компонентов метаболического синдрома // мат-лы II Межрегион. научно-практич. конф., посвященной 85-летию Новокузнецкого института усовершенствования врачей. Новокузнецк. 2012. С. 8-9.
Alekseeva N.S., Ruina I.A. Vliyanie obraza zhizni na razvitie komponentov metabolicheskogo sindroma // mat-ly II Mezhtregion. nauchno-praktich. konf., posvyashhennoj 85-letiyu Novokuzneckogo instituta usovershenstvovaniya vrachej. Novokuzneck. 2012. S. 8-9.
4. Капулер О.М., Хаматнуров Р.Ф., Латыпов Б.Г. Факторы, провоцирующие развитие псориаза, и возрастные особенности дебюта и рецидива заболевания у населения республики Башкортостан. Мед. вестн. Башкортостана. 2011. Т. 6. № 4. С. 27-31.
Kapuler O.M., Xamatnurov R.F., Latypov B.G. Faktory, provocyruyushhie razvitie psoriaza, i vozrastnye osobennosti debyuta i recidiva zabolevaniya u naseleniya respubliky Bashkortostan. Med. vestn. Bashkortostana. 2011. T. 6. № 4. S. 27-31.
5. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, патогенез, лечение, маркеры кардиоваскулярного риска. М. 2013. 309 с.
Korotaeva T.V. Psoriaticheskij artrit: klinika, diagnostika, patogenez, lechenie, markery kardiovaskulyarnogo riska. M. 2013. 309 s.
6. Кузина З.А., Соловьева Г.О., Корпьякова Н.И., Бурменская Е.С. Оценка эффективности многокомпонентного гепатопротектора в комплексной терапии псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2016. № 1. С. 34-38.
Kuzina Z.A., Solov'eva G.O., Korp'yakova N.I., Burmenskaya E. S. Ocenka effektivnosti mnogokomponentnogo gepatoprotektora v kompleksnoj terapii psoriaza. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016. № 1. S. 34-38.
7. Матусевич С.Л., Хардикова С.А., Петров И.М. Псориаз в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта. Томск: Сибирский государственный медицинский университет. 2013. 297 с.
Matusevich S.L., Xardikova S.A., Petrov I.M. Psoriaz v sochetanii s patologiej zheludochno-kishechnogo trakta. Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2013. 297 s.
8. Пивень Н.П., Пивень Е.А. Пищевое поведение больных хроническими дерматозами. Вопросы диетологии: мат-лы XIV Всерос. конгр. диетологов и нутрициологов с междунар. участием. М. 2012. Т. 2. Прил. № 1. С. 67-67.
Piven' N.P., Piven' E. A. Pishhevoe povedenie bol'nyx xronicheskimi dermatozami. Voprosy dietologii : mat-ly XIV Vseros. kongr. dietologov i nutriciologov s mezhdunar. uchastiem. M. 2012. T. 2. Pril. № 1. S. 67-67.
9. Бахлыкова Е.А., Филимонкова Н.Н., Матусевич С.Л., Котельникова А.Б., Ковкова Г.Ю. Пустулезный псориаз: качество жизни пациентов и методы терапии. Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 27-32.
Baxlykova E.A., Filimonkova N.N., Matusevich S.L., Kotel'nikova A.B., Kovkova G.YU. Pustuleznyj psoriaz: kachestvo zhizni pacientov i metody terapii. Prakticheskaya medicina. 2014. № 8 (84). S. 27-32.

**РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА И ВОЗМОЖНОСТИ
ЕГО КОРРЕКЦИИ****Г.О. Гречканев¹, Т.М. Мотовилова¹, Н.Н. Никишов²,
Т.Г. Ходосова³, Х.М. Клементе Апумайта⁴, И.Ю. Журина¹,
Ю.А. Гагаева¹, В.О. Вотинцева¹, А.Р. Хамидова¹,**¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,²Медицинский институт Балтийского федерального университета им. И. Канта, г. Калининград,³ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград,⁴ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва*Гречканев Геннадий Олегович – e-mail: ggrechkanev@mail.ru*Дата поступления
27.11.2017

Цель исследования: установить характер воздействия озono-бактериофаготерапии на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) у больных хроническим эндометритом. **Материал и методы.** Обследовано 80 пациенток в возрасте от 22 до 42 лет с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом и различными нарушениями репродуктивной функции в анамнезе. 40 пациенткам проводилась озонотерапия в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором с последующим введением в полость матки препарата комплексного иобактериофага курсом пять процедур через день и внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора. Группа сравнения (40 пациенток) получала традиционное лечение в виде антибиотиков широкого спектра действия, комплексов витаминов, микроэлементов и физиотерапии. Оценка влияния различных вариантов лечения на систему ПОЛ-АОСЗ проводилась нами методом биохимилуминометрии по показателям I_{max} , S , $tg2\alpha$. Исследовались также уровни продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), и оснований Шиффа. Оценка АОСЗ проводилась на основе анализа активности антиоксидантных ферментов каталазы (Кат) и супероксиддисмутазы (СОД). **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что исходные значения изучаемых показателей отличались от нормальных – имело место усиление липопероксидации и сниженный уровень антиоксидантных ферментов. Под влиянием озono-бактериофаготерапии произошло снижение I_{max} на 50,1%, S на 33,9%, $tg2\alpha$ на 45%. Молекулярные продукты ПОЛ также уменьшились: ДК на 35,9%, ТК на 32,7%, ОШ на 45%. При этом активность Кат повысилась на 27%, а СОД – на 32%, что имеет важное патогенетическое значение для успеха лечения хронического эндометрита. Традиционное лечение такого эффекта не имело. **Заключение.** При использовании озono-бактериофаготерапии в комплексном лечении хронического эндометрита достигается выраженный эффект стимуляции активности антиоксидантных ферментов Кат и СОД, что имеет следствием подавление синтеза свободных радикалов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

The aim of the study was to establish the nature of the impact of ozone-bacteriophages therapy on lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense system (AODS) in patients with chronic endometritis. **Materials and methods.** The study involved 80 patients aged 22 to 42 years with histologically confirmed chronic endometritis, and various reproductive disorders in history. 40 patients underwent ozone therapy in the form of intrauterine irrigations with ozonated saline solution with subsequent introduction into the uterus the bacteriophages drug and intravenous drop infusion of ozonized physiological solution (course of 5 days). The comparison group (40 patients) received traditional treatment in the form of broad-spectrum antibiotics, complex vitamins and physiotherapy. Assessment of the impact of different treatment options of LPO- AODS system was carried out by us method of biochemiluminometry indicators I_{max} , S , $tg2\alpha$. We also analyzed the levels of LPO products – diene conjugates (DC), triene conjugates (TC), and Schiff bases (SHB). Evaluation of OSS was conducted on the basis of the analysis of activity of antioxidant enzymes catalase (Cat) and superoxide dismutase (SOD). **The results and discussion.** It was found that the original values of the studied parameters differed from the normal – there was increased lipid peroxidation and reduced level of antioxidant enzymes. Under the influence of ozone-bacteriotherapy decreased I_{max} on 50,1%, S 33,9%, $tg2\alpha$ 45%. Molecular peroxidation products also declined, DK 35,9%, TC of 32.7%, SHB 45%. The activity of Cat increased by 27% and SOD by 32%, which has important pathogenetic importance to the success of treatment of chronic endometritis. Traditional treatment had not this effect. **Conclusion.** When using ozone-bacteriotherapy in complex treatment of chronic endometritis achieves pronounced effect of stimulating the activity of antioxidant enzymes, which has the consequence of inhibition of the synthesis of free radicals.

Key words: chronic endometritis, lipid peroxidation, antioxidant defense system.

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1, 2]. Ушли в прошлое дискуссии о самой возможности этой патологии, обсуждается роль различных инфектов в ее этиологии, при этом общепризнано, что ведущими факторами патогенеза ХЭ являются морфологические и функциональные нарушения эндометрия [3, 4]. Именно они обуславливают ассоциированные с ХЭ репродуктивные расстройства, включая привычное невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки методов вспомогательной репродукции [2, 4]. Однако этим проблемы патогенеза ХЭ далеко не исчерпываются и включают, в частности, оксидативный стресс [5, 6], вообще присущий воспалительным заболеваниям женских половых органов.

Таким образом, налицо необходимость санации полости матки при ее микробной контаминации и персистирующем воспалительном процессе, с одной стороны, и целесообразность усиления антиоксидантной защиты организма – с другой [7–10]. Учитывая ранее полученные данные о возможности сочетать использование озон- и бактериофаготерапии [11, 12], нами было предпринято исследование в клинических условиях.

Цель исследования: установить характер воздействия озон-бактериофаготерапии на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) у больных хроническим эндометритом.

Материал и методы

В нашем исследовании приняли участие 80 пациенток в возрасте от 22 до 42 лет с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом. Нарушения репродуктивной функции, а именно бесплодие, выкидыши, неразвивающиеся беременности и неудачные попытки ЭКО и ПЭ, были отмечены в анамнезе у всех пациенток. 90% больных имели перенесенные ранее инфекционно-воспалительные процессы различной локализации (кольпит, бактериальный вагиноз, пиелонефрит, цистит, колит, тонзиллит, синусит).

Микробиологическое исследование материала, полученного из полости матки, выявило микробные ассоциации из 2–3 микроорганизмов, представленных *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E.coli*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и демонстрировавших низкую чувствительность к основным группам антибиотиков.

Больные были случайным образом разделены на две равные по количеству группы, которые были сопоставимы по возрасту, семейному положению, социальному статусу, образованию, гинекологической и соматической патологии.

В I группе (40 пациенток) проводилась озонотерапия в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором в количестве 400 мл (концентрация озона в озон-кислородной смеси – 5000 мкг/л). В конце процедуры озонотерапии в полость матки вводили препарат комплексного пиобактериофага в объеме 4–7 мл через день № 5. После внутриматочной процедуры тампон, также смоченный препаратом, вводился в задний свод влагалища на 3–4 часа с целью предупреждения вытекания раствора и реализации антимикробного действия на слизистую оболочку влагалища. Данный биопрепарат активен в отношении восьми возможных, потенциально патогенных

ТАБЛИЦА 1.
Влияние различных методов лечения на показатели биохемилюминометрии

Группы больных		I max, мв/сек	S, мв/сек	tg2α
I группа (n=40)	До лечения	2,52±0,13	15,32±0,08	0,62±0,03
	После лечения	1,25±0,04*	10,12±0,04*	0,34±0,01*
II группа (n=40)	До лечения	2,76±0,07	14,87±0,08	0,58±0,02
	После лечения	2,52±0,09*	14,65±0,07 ^x	0,69±0,03 ^x

Примечание: * – достоверность различий ($p<0,05$) показателя по отношению к исходному, ^x – достоверность различий ($p<0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы.

ТАБЛИЦА 2.
Влияние различных методов лечения на молекулярные продукты ПОЛ

Группы больных		ДК, ед.опт.пл./мг ОЛ	ТК, ед.опт.пл./мг ОЛ	ОШ, усл.ед./мг ОЛ
I группа (n=40)	До лечения	0,39±0,01	0,049±0,003	20,47±0,12
	После лечения	0,25±0,02*	0,033±0,002*	11,16±0,08*
II группа (n=40)	До лечения	0,41±0,03	0,052±0,004	22,32±0,11
	После лечения	0,39±0,05 ^x	0,051±0,005 ^x	20,78±0,14 ^x

Примечание: * – достоверность различий ($p<0,05$) показателя по отношению к исходному, ^x – достоверность различий ($p<0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы.



РИС. 1.
Количество пациенток с нормальным и повышенным уровнем I max после окончания терапии.

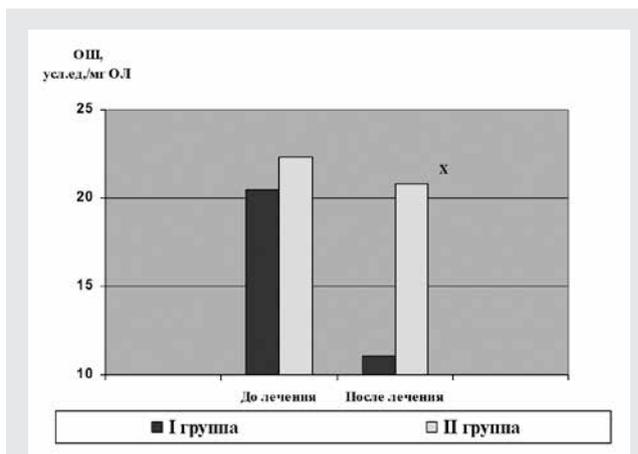


РИС. 2.
Влияние различных методов лечения на уровень ОШ в крови больных (^x – достоверность различий ($p<0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

ТАБЛИЦА 3.

Влияние различных методов лечения на показатели активности антиоксидантных ферментов

Группы больных		Каталаза, Ед/г Нв в мин.	СОД, Ед/г Нв в мин.
I группа (n=40)	До лечения	412,0±5,7	392,2±5,7
	После лечения	524,5±9,6 *	517,44±12,0*
II группа (n=40)	До лечения	403,4±6,3	386,5±9,1
	После лечения	414,5±3,1 ^x	397,2±8,2 ^x

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному, ^x – достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы.

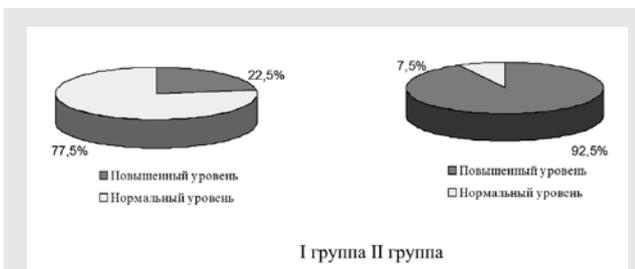


РИС. 3.

Количество пациенток с нормальным и повышенным уровнем ОШ после окончания терапии.

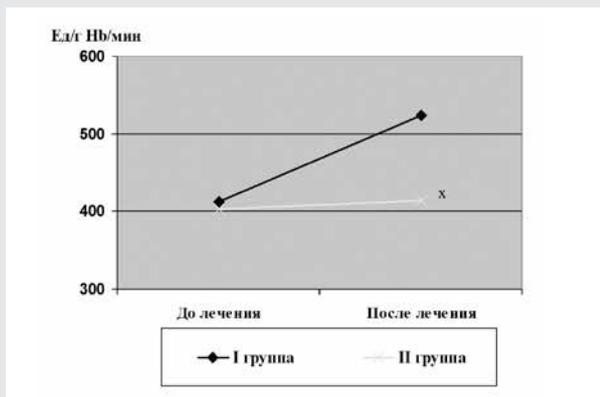


РИС. 4.

Влияние различных методов лечения на уровень Кат в крови больных (x – достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

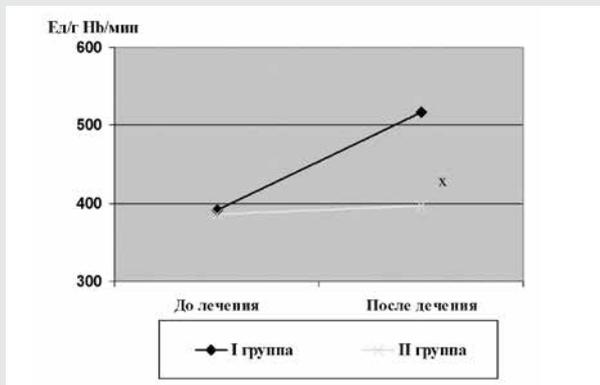


РИС. 5.

Влияние различных методов лечения на уровень СОД в крови больных (x – достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

микроорганизмов, вызывающих воспалительные процессы различных локализаций. В те же дни (курсом пять процедур) больным внутривенно капельно вводили по 200 мл озонированного физиологического раствора, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озono-кислородной смеси. II группа (40 пациенток) получала традиционное лечение в виде антибиотиков широкого спектра действия, комплексов витаминов, микроэлементов и физиотерапии.

Оценка влияния различных вариантов лечения на систему ПОЛ-АОСЗ проводилась нами методом скрининга (биохемилуминометрия) по показателям I max в mv/c (максимальная интенсивность свечения, соответствующая потенциальной способности сыворотки крови к свободнорадикальному окислению липидов), S в mv/c (светосумма за 30 секунд, отражающая содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления) и tg2á (показатель, характеризующий скорость спада процессов ПОЛ), которые обратно пропорциональны емкости АОСЗ. Исследовались также уровни продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), и оснований Шиффа (ОШ). Оценка АОСЗ проводилась на основе анализа активности антиоксидантных ферментов каталазы (Кат) и супероксиддисмутазы (СОД). Исследование проводили до начала и через 1 месяц после окончания лечения.

Результаты и их обсуждение

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилуминометрии во всех группах до лечения превышали нормативы у большинства обследованных (таблица 1).

Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, составил $2,52 \pm 0,13$ mv/сек в I группе и $2,76 \pm 0,07$ во II группе ($p > 0,05$). Он был выше нормы (нормативные значения – $1,33 \pm 0,08$ mv/сек) у 37 (92,5%) и 39 (97,5%) женщин, соответственно.

Показатель S находился в I группе на уровне $15,32 \pm 0,08$ mv/сек, во II – $14,87 \pm 0,08$ mv/сек ($p > 0,05$) и был повышен (нормативные значения – $13,2 \pm 0,7$ mv/сек), соответственно, у 35 (87,5%) и 37 (92,5%) больных.

Показатель tg2á в I группе составил в среднем $0,62 \pm 0,03$, во II группе $0,58 \pm 0,02$, что не имеет достоверных отличий ($p > 0,05$). Данный параметр был, соответственно, выше нормы (нормативные значения – $0,32 \pm 0,05$) у 34 (85%) и 36 (90%) пациенток.

Исследование исходного содержания молекулярных продуктов ПОЛ показало, что ДК в крови пациенток в I группе находились на уровне $0,39 \pm 0,01$ ед.опт.пл./мг ОЛ, во II – $0,41 \pm 0,03$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Повышенным уровнем ДК (нормативные значения $0,22 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) был, соответственно, у 36 (90%) и 37 (92,5%) больных.

Исходный уровень ТК составлял, соответственно, $0,049 \pm 0,003$ ед.опт.пл./мг ОЛ и $0,052 \pm 0,004$ ед.опт.пл./мг ОЛ, что достоверно не отличается ($p > 0,05$). Он был выше нормы (нормативные значения – $0,027 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) у 32 (80%) женщин I группы и 33 (82,5%) женщины II группы.

Содержание ОШ было следующим: в I группе $20,47 \pm 0,12$ усл.ед./мг ОЛ, во II – $22,32 \pm 0,11$ усл.ед./мг ОЛ, что не имеет достоверных отличий ($p > 0,05$). Превышение нормы

(нормативные значения – $15,3 \pm 0,12$ отн. ед./мг общ. липидов) имело место у 38 (95%) пациенток I группы и 37 (92,5%) пациенток II группы (таблица 2).

Как оказалось, исходно активность Кат и СОД не имела отличий в обеих группах больных (таблица 3). Активность Кат (нормативные значения – $508,0 \pm 18,6$) в I группе составила $412,0 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II – $403,4 \pm 6,3$ Ед/г Нв в мин ($p > 0,05$) и была ниже нормы, соответственно, у 97,5% и 90% женщин. СОД (нормативные значения – $586,0 \pm 22,4$ Ед/г Нв в мин) находилась в I группе на уровне $392,2 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II – $386,5 \pm 9,1$ Ед/г Нв в мин, что не имеет достоверных отличий ($p > 0,05$). Уменьшение активности данного фермента было установлено, соответственно, у 38 (95%) и 40 (87,5%) женщин.

В совокупности эти данные свидетельствуют об ослаблении антиокислительного потенциала организма и усилении липопероксидации на фоне даже латентно протекающего воспалительного процесса, что может служить почвой для клинической манифестации, спровоцированной какими-либо внешними факторами [1, 5, 6].

Проводимое лечение показало различную эффективность в отношении влияния на показатели ПОЛ-АОСЗ. Так, Imax в I группе уменьшился до $1,25 \pm 0,04$ mv/сек ($p < 0,05$), т. е. на 50,1%.

Нормальные значения Imax после лечения имели место у 35 (87,5%) женщин. Во II группе изменения показателя были недостоверными, в связи с чем показатель оставался повышенным у 31 (77,5%) пациентки (рис. 1).

Уровень S в I группе при контрольном исследовании составил $10,12 \pm 0,04$ mv/сек, что ниже исходного на 33,9% ($p < 0,05$), во II группе данный показатель не изменился.

Показатель $tg2\alpha$ в I группе после лечения составил $0,34 \pm 0,01$, что меньше исходного на 45% ($p < 0,05$). У пациенток II группы значимые изменения отсутствовали.

Динамика изменений молекулярных продуктов ПОЛ также зависела от характера проводимого лечения (таблица 2). Так, уровень ДК в I группе уменьшился до $0,25 \pm 0,02$ ед. опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$), т. е. на 35,9%. Во II группе изменений показателя не было.

Однонаправленной была динамика изменений уровня ТК в I группе, он уменьшился до $0,033 \pm 0,002$ ед. опт.пл./мг ОЛ, т. е. на 32,7% ($p < 0,05$), во II группе он не изменился.

ОШ в I группе уменьшились на 45% до $11,16 \pm 0,08$ усл. ед./мг ОЛ (рис. 2), что привело к нормализации показателя у 31 (77,5%) больной.

Во II группе больных за счет отсутствия достоверного снижения уровень ОШ оказался выше, чем в I группе ($p < 0,05$) и превышал норму (по данным анализа индивидуальных

показателей) у 37 (92,5%) пациенток, как и до лечения (рис. 3).

Для раскрытия механизмов нормализации процессов липопероксидации целесообразным является исследование активности антиоксидантных ферментов, в частности каталазы и супероксиддисмутазы, поскольку они являются важнейшими компонентами АОСЗ и лимитируют развертывание ПОЛ.

Как показало динамическое наблюдение (рис. 4, 5) за уровнями активности антиоксидантных ферментов достоверные изменения происходили только в I группе больных и проявлялись в их очевидном росте.

В I группе активность Кат повысилась на 27% до $524,5 \pm 9,6$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$), а СОД – на 32% до $517,44 \pm 12,0$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$). Во II группе достоверных изменений показателей не произошло, вследствие чего они были достоверно ниже соответствующих величин I группы ($p < 0,05$ во всех случаях).

Благодаря озono-бактериофаготерапии количество больных с недостаточностью Кат и СОД оказалось в I группе минимальным. За счет роста активности Кат в I группе нормализация показателя была достигнута у 35 (87,5%), а СОД – у 34 (85%) женщин (рис. 6, 7).

Во II группе низкий уровень Кат оставался у 36 (90%), СОД у 35 (87,5%) пациенток.

Общепризнано, что универсальным механизмом развития всех патологических процессов, в том числе и воспалительных заболеваний гениталий, является оксидативный стресс [5, 6, 13, 14]. Данное явление имеет место в ответ на повреждающее действие инфекционного агента и усугубляется массивной многокомпонентной фармакотерапией, срывом систем детоксикации. Неконтролируемое накопление свободных радикалов ведет к дезинтеграции как внутриклеточных, так и мембранных и околочелюстных процессов, что вызывает нарушение тканевого дыхания, формирование неадекватных адаптационных реакций в тканях, не является исключением и эндометрий [15]. Нами было подтверждено, что параметры ПОЛ-АОСЗ у больных хроническим эндометритом находятся вне диапазона нормативных значений, что свидетельствует о наличии перекисного стресса, требующего коррекции. Наблюдения в динамике показали, что изучаемые показатели находятся в зависимости от используемого лечения. При условии озono-бактериофаготерапии достигается выраженный эффект стимуляции активности антиоксидантных ферментов Кат и СОД, что имеет следствием подавление синтеза свободных радикалов. Об этом свидетельствуют как данные мониторинга биохемиллюминиметрических показателей,

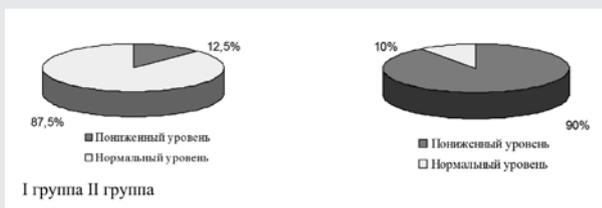


РИС. 6.
Количество пациенток с нормальным и пониженным уровнем Кат после окончания терапии.

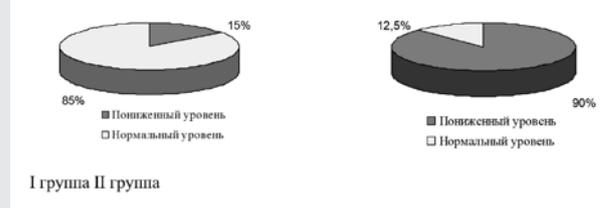


РИС. 7.
Количество пациенток с нормальным и пониженным уровнем СОД после окончания терапии.

так и молекулярных продуктов липопероксидации. Данный эффект, очевидно, обусловлен системным влиянием озона (как при внутривенном введении озонированного физраствора, так и трансэндометриально), поскольку фаги подобными свойствами не обладают.

Традиционное лечение без использования средств коррекции липопероксидации сопровождалось сохранением стабильно низких уровней АОСЗ и высоких величин ПОЛ.

Таким образом, одним из важных патогенетических механизмов озono-бактериофаготерапии является усиление антирадикальной защиты организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зароченцева Н.В., Аршакиан А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский Вестник акушера-гинеколога. 2013. № 5. С. 21-27.
Zarochentseva N.V., Arshakjan A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Ju.P. Hronicheskij jendometrit: jetiologija, klinika, diagnostika, lechenie. Rossijskij Vestnik akushera-ginekologa. 2013. № 5. S. 21-27.
2. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014. № 1. С. 104-109.
Tapil'skaja N.I., Karpeev S.A., Kuznecova I.V. Hronicheskij jendometrit – subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza. Ginekologija. 2014. № 1. S. 104-109.
3. Bartlett E.C., Levison W.B., Munday P.E. Pelvic inflammatory disease. BMJ. 2013. 346 p.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Титченко Ю.П. и др. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие. СПб. 2014. 31 с.
Krasnopol'skij V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dub N.V., Titchenko Ju.P. i dr. Pregravidarnaja podgotovka zhenshhin s nevynashivaniem beremennosti i hronicheskim jendometritom. Uchebnoe posobie. SPb. 2014. 31 s.
5. Столярова У.В., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф. и др. Особенности иммунных и оксидантных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Мать и дитя: мат-лы V Регионального научного форума. Геленджик. 2011. С. 269-270.
Stoljarova U.V., Rogozhina I.E., Hvorostuhina N.F. i dr. Osobennosti immunnyh i oksidantnyh narushenij u bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevanijami organov malogo taza // Mat' i ditja: mat-li V Regional'nogo nauchnogo foruma. Gelendzhik. 2011. S. 269-270.
6. Виноградова О.П., Кузнецова М.Н. Компоненты антиоксидантной защиты при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии // Мать и дитя: мат-лы VII Регионального научного форума. Геленджик. 2014. С. 192-193.
Vinogradova O.P., Kuznecova M.N. Komponenty antioksidantnoj zashhity pri vospalitel'nyh zabolevanijah organov malogo taza v ginekologii // Mat' i ditja: mat-li VII Regional'nogo nauchnogo foruma. Gelendzhik. 2014. S. 192-193.
7. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., Муравьева В.В. Состав микрофлоры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом // Мат-лы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 5-8 июня 2012 г. С. 80.
Gombolevskaja N.A., Marchenko L.A., Murav'eva V.V. Sostav mikroflory jendometrija u zhenshhin s hronicheskim jendometritom // Mat-li XXV Mezhdunar. kongressa s kursom jendoskopii «Novye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij» 5-8 ijunja 2012 g. S. 80.
8. Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease. Semin. Reprod. Med. 2014. Vol. 32 (1). P. 43-49.
9. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L.A., Amortegui A.J., Sweet R.L. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet. Gynecol. 2012. № 120. P. 37-43.
10. Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease. Semin. Reprod. Med. 2014. Vol. 32 (1). P. 43-49.
11. Гречканев Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. 384 с.
Grechkanev G.O. Tehnologii ozonoterapii v akusherstve i ginekologii. N. Novgorod: Izd-vo NizhGMA, 2016. 384 s.
12. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Горшунова Л.Г., Пономарева И.В., Никишов Н.Н. и др. Сочетанное местное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий (экспериментальное обоснование). Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 1. С. 17-20.
Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Gorshunova L.G., Ponomareva I.V., Nikishov N.N. i dr. Sochetannoe mestnoe primenenie medicinskogo ozona i bakteriofagov v lechenii zhenshhin s vospalitel'nymi zabolevanijami genitalij (eksperimental'noe obosnovanie). Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2016. № 1. S. 17-20.
13. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. № 46. С. 99-101.
Nekrasov E.V. Metody analiza perekisnogo okislenija lipidov v mediko-biologicheskikh issledovanijah // Bjul. fiziol. i patol. dyhanija. 2012. № 46. S. 99-101.
14. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Гаревская Ю.А., Чурикова М.С., Бойченко Т.А., Никишов Н.Н. Антиоксидантная терапия – важнейший компонент патогенетического лечения воспалительных заболеваний. Врач. 2015. № 3. С. 54.
Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Garevskaja Ju.A., Churikova M.S., Bojchenko T.A., Nikishov N.N. Antioksidantnaja terapija – vazhnejshij komponent patogeneticheskogo lechenija vospalitel'nyh zabolevanij. Vrach. 2015. № 3. S. 54.
15. Городецкая О.С., Чандра-Д'Мелло Р., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим неспецифическим эндометритом. Вятский мед. вестник. 2010. № 4. С. 27-28.
Gorodeckaja O.S., Chandra-D'Mello R., Grechkanev G.O. Pokazateli perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj sistemy zashhity u pacientok s hronicheskim nespecificheskim jendometritom. Vjatskij med. vestnik. 2010. № 4. S. 27-28.

КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ)

П.В. Рогожкин, Е.А. Бородулина,

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Рогожкин Пётр Владимирович – e-mail: rogojkin-petr@mail.ru

Дата поступления
23.10.2017

Одной из причин неудач в лечении туберкулеза является сахарный диабет. **Цель исследования:** продемонстрировать эффективность коллапсотерапевтических методов лечения (наложение лечебного пневмоперитонеума) на примере случаев с распространенным туберкулезом легких, наличием больших полостей деструкции в легких и сопутствующей патологией. **Методы исследования.** Больным проводили стандартное обследование, определяли МБТ и лекарственную чувствительность при поступлении и в динамике с помощью ускоренных методов диагностики ПЦР GeneXpert MTB/RIF с посевом на жидкие среды (BACTEC MGIT). Лечение и наблюдение проводилось в соответствии с методическими рекомендациями, приказ № 951 от 29 декабря 2014 г. **Результаты.** Представлены два клинических примера лечения больных сахарным диабетом с распространенным туберкулезом легких, наличием больших полостей деструкции в легких, где режимы химиотерапии оказались неэффективными. Были дополнительно назначены коллапсотерапевтические методы лечения. По результатам лечения произошло закрытие полостей распада в легких, стойкое абацилирование, выраженная положительная динамика туберкулезного процесса. **Заключение.** На фоне снижения заболеваемости туберкулезом лёгких применение хирургических методов лечения является актуальным, особенно в случаях неэффективной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, коллапсотерапевтические методы лечения, пневмоперитонеум.

Diabetes mellitus is one of the reasons for failures in the treatment of tuberculosis. **Aim.** To demonstrate the effectiveness of the collapsotherapy methods of treatment (imposition of a medical pneumoperitoneum) on the example of cases with prevalent pulmonary tuberculosis, the presence of large cavities of destruction in the lungs and concomitant pathology. **Methods.** Standard examination was conducted for patients, MBT and drug sensitivity were determined upon admission and in dynamics using accelerated diagnostic methods GeneXpertMTB / RIF PCR with liquid culture (BACTEC MGIT). Treatment and follow-up was conducted in accordance with the methodological recommendations, Order № 951 of December 29, 2014. **Results.** Two clinical examples of treatment of patients with diabetes mellitus and prevalent pulmonary tuberculosis with presence of large cavities of destruction in the lungs were presented. The regimens of chemotherapy have proved ineffective in this cases. Collapsotherapy were additionally appointed. Closure of cavity of the destruction in the lungs, persistent abacilation, expressed positive dynamics of the tuberculosis process were obtained as a result of the treatment. **Conclusion.** Using of surgical methods of treatment is topical against the background of a decrease in the incidence of tuberculosis, especially in cases of ineffective chemotherapy.

Key words: tuberculosis, diabetes, collapsotherapy, pneumoperitoneum.

Введение

Сочетание туберкулеза и сахарного диабета остается одной из наиболее актуальных проблем современной фтизиатрии. Их взаимоотношающее влияние приводит к распространенным и остро прогрессирующим процессам, с бактериовыделением и наличием лекарственно устойчивых форм туберкулеза. Превалирующей формой туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом является инфильтративный туберкулез с наличием выраженной туберкулезной интоксикации, полостей распада и декомпенсации углеводного обмена, что зачастую является причиной неэффективности лечения [1, 2].

Сахарный диабет по темпам распространенности опережает все неинфекционные заболевания. По прогнозам Международной диабетической федерации (МДФ), к 2030 г. число больных с сахарным диабетом в мире достигнет 552 млн человек. В РФ по данным Госрегистрации в 2014 г. зафиксировано 4,04 млн больных сахарным диабетом [2].

В настоящее время отмечается снижение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких в

результате увеличения числа лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Особенно тяжело протекает лекарственно-резистентный туберкулез легких у больных, которые имеют множественную лекарственную устойчивость МБТ. Одним из методов повышения эффективности терапии является применение методов коллапсотерапии (искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум).

Использование методов коллапсотерапии у больных деструктивным лекарственно-резистентным туберкулезом легких существенно повышает эффективность лечения и позволяет достичь абацилирования. Искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум являются методом выбора при лечении впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких при осложненном его течении, наличии лекарственной резистентности МБТ и отсутствии резервов химиотерапии при широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) [3, 4].

Коллапсотерапия широко применялась при лечении туберкулеза до середины XX века, затем оказалась незаслуженно

забыта, но с появлением лекарственно-устойчивых форм заболевания вновь стала востребована, особенно при росте лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Коллапсотерапия в современных условиях не может являться единственным методом борьбы с туберкулезом, а сочетается с химиотерапией, и такой комплексный подход лечения более перспективен на фоне растущей лекарственной устойчивости *Micobacteria tuberculosis* [5, 6]. Коллапсотерапевтические методы лечения также востребованы при предоперационной подготовке больных, данные методики позволяют уменьшить объем поражения и в последующем играют решающую роль в уменьшении объема оперативного вмешательства [7, 8].

В Самарском областном клиническом противотуберкулезном диспансере (СОКПТД) коллапсотерапевтические методы лечения туберкулеза легких начали применяться с 40-х годов XX века. В настоящее время в СОКПТД, на базе хирургических отделений ТСО № 1, ежегодно накладываются более 1000 пневмоперитонеумов [9].

Цель исследования: продемонстрировать эффективность коллапсотерапевтических методов лечения (наложение лечебного пневмоперитонеума) на примере случаев с распространенным туберкулезом легких, наличием больших полостей деструкции в легких, и сопутствующей патологии.

Материал и методы

Для демонстрации эффективности коллапсотерапевтических методов лечения (наложение лечебного пневмоперитонеума) представлены два клинических примера лечения больных с распространенным туберкулезом легких, наличием больших полостей деструкции в легких и сопутствующей патологией, сахарным диабетом. Всем больным проводили сбор анамнеза, клинические, рентгенологические, инструментальные, лабораторные исследования, определение лекарственной чувствительности при поступлении и в динамике с помощью ускоренных методов диагностики ПЦР GeneXpert MTB/RIF с посевом на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT) от момента установления диагноза до проведения коллапсотерапевтических методов лечения. Лечение и наблюдение проводились в соответствии с методическими рекомендациями, приказ № 951 от 29 декабря 2014 г.

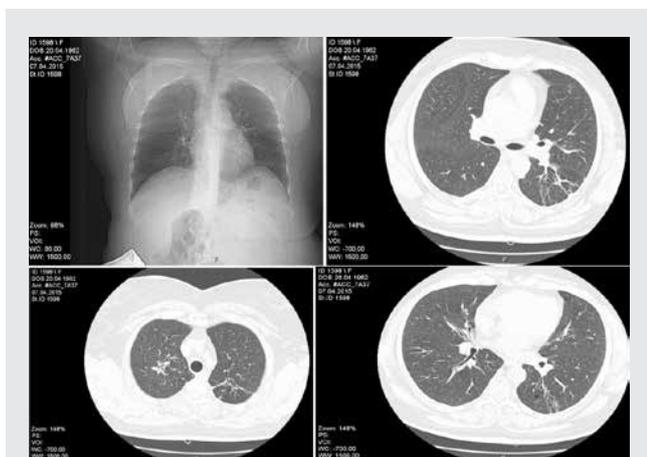


РИС. 8.
Компьютерная томография легких от 07.04.2015 г.

Результаты исследования

1. Больная О., 1957 г.р. В июне 2015 г. выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, ВК(+) (рис. 1). Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение. Ожирение 1-й ст. Гипертоническая болезнь 2-й ст.

Пациентке проводилась химиотерапия туберкулеза в соответствии с клиническими рекомендациями, патогенетическая терапия, инсулинотерапия по назначению эндокринолога.

Несмотря на проводимое лечение, рентгенологически отмечалась отрицательная динамика туберкулезного процесса (нарастание инфильтрации в легком, увеличение полостей распада, появление очагов отсева) (рис. 2), сохранялись симптомы интоксикации, признаки декомпенсации нарушения углеводного обмена, массивное бактериовыделение.

Больная переведена в туберкулезное легочно-хирургическое отделение для решения вопроса о проведении интенсивных коллапсотерапевтических методов лечения или хирургического лечения 12.10.2015 г.

При поступлении: состояние больной ближе к средней тяжести, жалобы на общую слабость, кашель с обильной гнойной мокротой, повышение температуры тела до 38°C, одышку при физической нагрузке. Рентгенологически отмечалось прогрессирование туберкулезного процесса, появление большой полости деструкции в легком. По данным фибробронхоскопии (ФБС) от 13.10.2015 г. – инфильтративный туберкулез справа, с выраженными грануляциями и стенозом. В лабораторных анализах отмечался лейкоцитоз ($10,6 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг (палоч. 8%), повышение СОЭ до 66 мм/ч, уровень гликемии до 19,9 ммоль/л, глюкозурия.

Начато наложение лечебного пневмоперитонеума объемом от 800 до 1000 мл, кратность – один раз в неделю с 15.11.2015 г. Всего манипуляция наложения пневмоперитонеума выполнялась 26 раз на протяжении шести месяцев.

По данным рентгенологического обследования, после завершения коллапсотерапевтического лечения, отмечается закрытие каверны, значительное уменьшение инфильтрата в легком с исходом в пневмофиброз (рис. 3).

При выписке (11.05.2016 г.) состояние больной удовлетворительное, жалобы не предъявляет, основные клинико-лабораторные показатели в пределах нормы, зафиксировано стойкое прекращение бактериовыделения с ноября 2015 г.

14.04.2017 г. больной выполнена КТ легких, полости деструкции в легком не определяются, на месте каверны определяется участок пневмофиброза (рис. 4).

2. Больная Д., 1962 г.р. В мае 2014 г. выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения верхней доли левого легкого МБТ(+). Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение. ХОБЛ, средней степени тяжести, ДН 2-й ст. Атеросклеротический кардиосклероз, Н1. Диабетическая нефропатия, ХПН₀. Ожирение 1-й ст. Лимфостаз нижних конечностей.

02.06.2014 г. туберкулез легких осложнился легочным кровотечением, больная по экстренным показаниям госпитализирована в туберкулезное легочно-хирургическое

отделение. При госпитализации состояние больной тяжелое, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, кашель с примесью крови в мокроте, повышение температуры тела до 37,7°C.

При лучевой диагностике – множественные полости деструкции в верхних долях легких, с преобладанием процесса в левом легком с выраженной перифокальной инфильтрацией (рис. 5, 6).

В лабораторных анализах отмечался лейкоцитоз ($13,4 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг (палоч. 9%), повышение СОЭ до 55 мм/ч, уровень гликемии до 21,8 ммоль/л, выраженные кетонурия и глюкозурия. Отмечалось массивное бактериовыделение.

Больной назначен один режим химиотерапии туберкулеза. Проводилась гемостатическая, дезинтоксикационная и инсулинотерапия. В июне 2014 г. получен тест на лекарственную чувствительность – культура МБТ чувствительна к АБП первого ряда.

Легочное кровотоечение купировано в течение трех дней с момента начала лечения. Проводилось наложение лечебного плевмперитонеума объемом от 800 до 1200 мл в течение девяти месяцев. Через два месяца с момента госпитализации наступила регрессия симптомов интоксикации.

При лучевой диагностике отмечалась выраженная положительная динамика, закрытие полостей распада, уменьшение инфильтрации в легочной ткани с исходом в пневмофиброз (рис. 7). С сентября 2014 г. отмечается прекращение бактериовыделения методом бактериоскопии и посева.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии. При выписке полости распада в легких рентгенологически не определялись (рис. 8).

Заключение. Применение коллапсотерапевтических методов лечения при деструктивных формах туберкулеза повышает эффективность лечения при распространенном туберкулезном процессе и наличии сопутствующей патологии сахарного диабета.

Коллапсотерапевтические методы лечения следует рассматривать при определении тактики лечения у больных туберкулезом на фоне режима химиотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марьехина О.А., Мордык А.В. Влияние сахарного диабета на клинические проявления, течение и результаты лечения туберкулеза. Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 6 (72). С. 80-83.
Marehina O.A., Mordyk A.V. Vliyaniye saharnogo diabeta na klinicheskie proyavleniya, techenie i rezul'taty lecheniya tuberkuleza. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2011. № 6 (72). S. 80-83.
2. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с различными типами сахарного диабета. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. № 3. С. 33-37.
Komissarova O.G., Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O. Effektivnost lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya v sochetanii s razlichnyimi tipami saharnogo diabeta. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015. № 3. S. 33-37.
3. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. Применение коллапсотерапии в лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № 4 (52). С. 121-123.
Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Primenenie kollapsoterapii v lechenii destruktivnogo tuberkuleza legkikh s lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014. № 4 (52). S. 121-123.
4. Кильдюшева Е. И., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких. Уральский медицинский журнал. 2013. № 2 (107). С. 69-75.
Kildyusheva E. I., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D. Pnevmooperitoneum v kompleknom lechenii rasprostranennykh form destruktivnogo tuberkuleza legkikh. Uralskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. № 2 (107). S. 69-75.
5. Васильева И.А., Кузьмина Н.В., Ерохин В.В. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР, 2014. С. 237.
Vasileva I.A., Kuzmina N.V., Erohin V.V. Kollapsoterapiya v kompleksnom lechenii bolnykh destruktivnyim tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya. M.: GEOTAR, 2014. S. 237.
6. Багдасарян Т.Р. Пневмоперитонеум в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Сб. трудов Республиканской научно-практической конф. «Организация борьбы с туберкулезом в Беларуси в условиях повышенного роста лекарственной резистентности МБТ». Беларусь. Брест, 2006. С. 27.
Bagdasaryan T. R. Pnevmooperitoneum v lechenii bolnykh lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya // Sb. trudov Respublikanskoynauchno-prakticheskoykonf. «Organizatsiya borbyi s tuberkul'ozom v Belarusi v usloviyah povyishennogo rosta lekarstvennoy rezistentnosti MBT». Belarus. Brest, 2006. S. 27.
7. Шаповалов А.С., Полежаев А.А., Белов С.А. Коллапсотерапия при туберкулезе легких: возвращение к истокам // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 84-87.
Shapovalov A.S., Polezhaev A.A., Belov S.A. Kollapsoterapiya pri tuberkuleze legkikh: vozvrashchenie k istokam // Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017. № 1. S. 84-87.
8. Козлов Н.В., Лубягина О.В., Щипунова Л.В., Пирогова Н.Д., Тюлькова Т.Е. Фтизиатрия – туберкулез органов дыхания. Эффективность пневмоперитонеума для лечения туберкулеза в XXI веке. Фтизиатрия и пульмонология. 2016. № 1 (12). С. 8-14.
Kozlov N.V., Lubyagina O.V., Schipunova L.V., Pirogova N.D., Tyulkova T.E. Ftiziatriya – tuberkulez organov dyhaniya. Effektivnost pnevmoperitoneuma dlya lecheniya tuberkuleza v XXI veke. Ftiziatriya i pulmonologiya. 2016. № 1 (12). S. 8-14.
9. Квасов Ю.В., Федорин И.М., Ковтун С.Ю., Колесник В.Н. История торакальной хирургии фтизиатрической службы Самарской области. Тольяттинский медицинский консилиум. 2014. № 5-6. С. 101-104.
Kvasov Yu.V., Fedorin I.M., Kovtun S.Yu., Kolesnik V.N. Istoriya torakalnoy khirurgii ftiziatricheskoy sluzhby Samarskoy oblasti. Tolyatinskiy meditsinskiy konsili-um. 2014. № 5-6. S. 101-104.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

И.Б. Башкова¹, Л.В. Тарасова^{1,2}, Е.И. Бусалаева^{1,2},

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары,

²ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», г. Чебоксары

Бусалаева Елена Исааковна – e-mail: busa-elena@yandex.ru

Дата поступления
26.09.2017

Ревматическая полимиалгия – воспалительное заболевание костно-мышечной системы у лиц старше 50 лет с характерными болями в проксимальных группах мышц в сочетании с высоким острофазовым воспалительным ответом и выраженным терапевтическим эффектом небольших доз преднизолона. Имеющиеся современные диагностические критерии не умаляют важности тщательного сбора анамнеза и осмотра пациента. Описан клинический случай пациента старше 50 лет с типичными клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, которое, тем не менее, не было своевременно диагностировано. Представлен анализ 20 наблюдений больных ревматической полимиалгией. Несмотря на классический дебют и дальнейшее течение заболевания, своевременная диагностика значительно запаздывает, что обусловлено низкой осведомленностью врачей о данной патологии.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, классификационные критерии, глюкокортикоиды.

Rheumatic Polymyalgia is an inflammatory disease of the musculoskeletal system in persons over 50 years of age with typical pains in proximal muscle groups, combined with a high acute phase inflammatory response and a pronounced therapeutic effect of small doses of prednisolone. Available modern diagnostic criteria do not diminish the importance of careful history collection and examination of the patient. The clinical case of a patient over 50 years of age with typical clinical and laboratory manifestations of the disease, which nevertheless was not timely diagnosed, is described.

The article presents monitorings of 20 patients with rheumatic polymyalgia. The disease onset and progress are well described. Nevertheless up-to-date diagnosing is done much later than it should highlighting the physicians' being unfamiliar about this condition.

Key words: polymyalgia rheumatica, classification criteria, glucocorticoids.

«Редкие болезни остаются редкими, пока они малоизвестны» – это изречение швейцарского педиатра Г. Фанкони целиком и полностью можно отнести к ревматической полимиалгии (РП). По данным разных авторов, распространенность РП в популяции составляет от 12,8 до 68,3 на 100 тыс. населения в возрасте старше 50 лет, у женщин она развивается в 2–3 раза чаще, наиболее высока заболеваемость в странах Северной Европы и Скандинавии [1]. Такой большой разброс показателей в какой-то мере отражает уровень знаний врачей о данной патологии.

Стоит отметить, что РП, описанная как «сенильная ревматическая подагра» (Bruce W., 1888), «миалгический синдром с системными реакциями» (Kersley G., 1951), «ризомелический псевдополиартрит» (Forestier J., Certonciny A., 1953) [2], и в настоящее время имеет характерные клинические проявления и закономерное течение.

Сегодня РП рассматривается как воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое развивается только у лиц старше 50 лет. Для РП характерны интенсивные боли и скованность мышц плечевого и/или тазового пояса, шеи в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, снижение массы тела), выраженным повышением острофазовых показателей крови и быстрым улучшением при назначении глюкокортикоидов (ГК) в небольших дозах [2, 3].

При РП нет патогномоничных признаков, поэтому постановка диагноза зачастую достаточно сложна, особенно при недостаточной теоретической подготовке к «встрече» с данной патологией. Основой верификации диагноза РП по-прежнему остается тщательный сбор анамнеза, уточнение клинико-анамнестических данных и осмотр пациента [4].

Как следует из определения, «визитной карточкой» заболевания служит выраженный болевой синдром в проксимальных группах мышц и параартикулярных мягких тканях плечевого (область плечевых суставов и проксимальных отделов плеч) и тазового пояса (область тазобедренных суставов, ягодицы, проксимальные отделы бедер). Довольно часто присутствует боль и в области шеи. Проксимальный, или так называемый «ризомелический» тип локализации миалгий отмечается всегда, несмотря на возможность распространения боли на ключицы, верхнюю половину грудной клетки, поясницу, подколенные области.

Миалгический синдром при РП имеет ряд характерных особенностей. Мышечные боли постоянные, но усиливаются при движении, не уменьшаются даже ночью. Из-за этого пациенту приходится часто менять положение в постели из-за возобновления и/или усиления болей в областях, подверженных нагрузке массой тела [3]. Зачастую пациент «боится пошевелиться по ночам, поскольку все тело пронзает интенсивная боль».

Для РП типична мышечная скованность не только по утрам в момент пробуждения («тело заковано в жесткий корсет»), но и после длительного периода неподвижности [5].

Постоянным признаком РП можно считать ограничение активных и пассивных (в меньшей степени) движений в плечевых и тазобедренных суставах за счет снижения мышечной силы, но при отсутствии явной мышечной слабости [3]. Столь ярко выраженный болевой синдром делает пациента зависимым от посторонней помощи при совершении простейших бытовых действий, в том числе и в рамках самообслуживания.

При объективном осмотре пораженных областей выявляется лишь незначительная болезненность при пальпации в области бугорков головок плечевых костей и больших вертелов бедренных костей. Как подчеркивает Н.В. Бунчук, такой диссонанс между значительной выраженностью боли и небольшой пальпаторной болезненностью тканей в болевых зонах – типичное явление для РП [2, 3].

Повышение температуры тела, как правило, до субфебрильных цифр присоединяется в среднем через 2–3 недели, в разгар заболевания. Это очень важно, поскольку при РП повышение температуры никогда не превосходит болевой мышечный синдром и не сопровождается катаральными явлениями со стороны дыхательных путей. Врачу необходимо это четко выяснить при сборе анамнеза при первом визите пациента во избежание диагностических ошибок. Мы наблюдали ситуации, когда врач в первую очередь фиксировал повышение температуры тела, а миалгии расценивал как проявление лихорадочного синдрома, проводя необоснованную антибактериальную терапию.

После достижения апогея (несколько дней – недель) заболевание может приобрести волнообразное течение с чередованием периодов обострения и затихания болей [2].

Миалгии нередко сопровождаются артритом. Преимущественно это периферический моно- или олигоартрит. В процесс вовлекаются коленные, лучезапястные или грудино-ключичные суставы, а мелкие суставы кистей и стоп намного реже. Симметричность поражения суставов при РП необязательна.

Заинтересованность параартикулярных тканей достаточно частое явление. Бурситы, теносиновиты определенной локализации включены в современные классификационные критерии. Намного реже (18%) может наблюдаться развитие синдрома запястного канала, но выраженность парестезий, по сравнению с проксимальными миалгиями, умеренная [2]. Еще реже (до 10%) встречается умеренно выраженный диффузный отек кистей со сгибательной контрактурой пальцев из-за ладонного фасциита и поражения сухожилья сгибателей пальцев, полностью купирующиеся на фоне лечения ГК [2]. Мы наблюдали женщину 71 года, у которой при характерной клинической картине дебюта РП через несколько недель появились онемение пальцев обеих кистей, парестезии, усиливающиеся по ночам. В ходе обследования неврологом выявлен двусторонний синдром запястного канала (туннельная нейропатия срединного нерва). Через месяц неэффективной консервативной терапии была выполнена пластика карпальной связки и невролиз срединного нерва слева. Значимого улучшения самочувствия в послеоперационном периоде больная не отмечала и от аналогичного вмешательства на правой кисти отказалась. При этом у пациентки было повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) до 53 мг/л и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену до 78 мм/ч, на что не было обращено должного внимания. Необходимо также отметить, что диффузный умеренно выраженный отек правой кисти со сгибательной контрактурой пальцев, вероятно, за счет ладонного фасциита и парестезии пальцев полностью купировались на фоне лечения ГК. Спустя 1 мес. от начала терапии ГК наблюдалось снижение уровней СОЭ до 35 мм/ч и СРБ до 12 мг/л. Пациентка в течение месяца

вернулась к исходной массе тела. Полностью купирован субфебрилитет и артрит периферических суставов, восстановился объем активных движений в суставах, в посторонней помощи не нуждается [6].

Снижение массы тела различной степени выраженности встречается при РП всегда, причем за достаточно короткий промежуток времени. Пожилой возраст пациента, впервые возникший интенсивный и стойкий болевой синдром, в том числе и в ночное время, субфебрилитет, «не поддающийся» антибактериальным препаратам, повышение острофазовых показателей крови – всё это настраивает врача-терапевта на длительный и напрасный поиск онкологического заболевания, затягивая тем самым начало адекватного лечения.

Лихорадка, общая слабость, снижение аппетита, дальнейшее похудение, тревожное состояние быстро купируются с началом терапии ГК, исходная масса тела восстанавливается в течение 1–2 месяцев.

Значительное повышение СОЭ выше 40 мм/ч по методу Вестергрена считается обязательным признаком РП и наблюдается у каждого пациента в активной фазе заболевания [2]. Помимо этого отмечается повышение других неспецифических маркеров активности процесса: СРБ, фибриногена, альфа-2-глобулинов, интерлейкина-6 [2]. Анемия при РП нормохромная, нормоцитарная, но уровень гемоглобина не ниже 90 г/л. В литературе описаны случаи повышения лейкоцитов (до $23 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов (до $640 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с РП [7], которые на фоне терапии ГК достаточно быстро нормализуются. Это, вероятнее всего, объясняется реактивным характером их повышения.

ТАБЛИЦА 1.
Предварительные классификационные критерии РП (ACR/EULAR, 2012)

Обязательные критерии: возраст 50 лет и старше + двусторонняя боль в области плечевого пояса + повышение уровня СОЭ и/или СРБ		
Критерий	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0–6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0–8 баллов)
Утренняя скованность более 45 мин	2	2
Боль в области тазобедренных суставов или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)	2	2
Отсутствие поражений (боли) других суставов	1	1
Наличие как минимум одностороннего поддельтовидного бурсита и/или теносиновита двуглавой мышцы плеча, и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела) и как минимум одностороннего синовита тазобедренного сустава и/или трохантерного бурсита	–	1
Наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита двуглавой мышцы плеча или синовита плечевых суставов	–	1
<p>Для подтверждения диагноза РП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при отсутствии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать минимум 4 балла; • при наличии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать минимум 5 баллов 		

Гиперферментемия (повышение активности щелочной фосфатазы и аспарагиновой трансминазы) в активной фазе РП встречается в 16–29% [2]. Лабораторные изменения быстро возвращаются в диапазон референсных значений при терапии ГК. Стоит отметить, что повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы не наблюдается, несмотря на выраженность полимиалгического синдрома. Не характерно для РП и обнаружение антинуклеарных и антинейтрофильных цитоплазматических антител, а прокальцитонинный тест остается отрицательным.

В популяционных исследованиях было показано, что клинические симптомы РП выявляются у пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА) в 40–60%, а в 16–21% случаев РП присоединяется ГКА [2, 8]. Учитывая высокую вероятность существования этих заболеваний у одного пациента, от лечащего врача требуется особая настороженность. В этой связи, чтобы не пропустить проявления неявно протекающего васкулита, следует активно выявлять у пациента жалобы на головные боли, переходящие нарушения жевания или зрения (диплопия, amaurosis fugax).

До 2012 г. наибольшей популярностью и известностью пользовались критерии диагностики РП, предложенные Н.А. Bird и соавт. (1979) [9]. Современные классификационные критерии, разработанные экспертами Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги в 2012 г., наряду с клиническими и лабораторными признаками, включают еще и ультразвуковые критерии (таблица 1) [8]. Специфичность нового диагностического критерия – обнаружение субдельтовидного бурсита у пациента с РП – чрезвычайно высока и составляет 99,1% [10].

Традиционно назначаемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и простые анальгетики в купировании болевого синдрома при РП, как правило, оказываются недостаточно эффективными [11]. Они только лишь приводят к уменьшению интенсивности болей, но полностью их не купируют. Препаратами первой линии в лечении РП являются ГК. Для большинства пациентов с РП без сочетания с ГКА достаточно назначения преднизолона в дозе 15 мг/сут. или эквивалентной дозы метилпреднизолона (12 мг/сут). ГК, в отличие от НПВП, приводят к уменьшению выраженности болей уже через 1–3 суток после начала приема препарата, проявляя так называемый «драматический», или «излечивающий» эффект. Значительно уменьшается выраженность миалгического синдрома, артрита, синдрома запястного канала и отека кистей, нарастает объ-

ем активных движений в крупных суставах. Также быстро нормализуется температура тела, улучшается общее самочувствие, возвращается интерес к жизни. По мнению Н.В. Бунчука, «излечивающий» эффект ГК может иметь даже большее диагностическое значение, чем выявление в момент первой консультации типичных, но неспецифических клинических и лабораторных проявлений заболевания [2].

Лечение РП подразделяется на три этапа: начальная терапия ГК (индукция ремиссии), поддерживающая терапия (постепенное снижение дозы ГК) и полная отмена ГК [12]. Желательно достичь ремиссии заболевания в срок не более 4 недель. В случае неполной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, сохранения болевых ощущений, скованности, ограничения движений целесообразно повышение дозы преднизолона на 5 мг и проведение «ревизии» диагноза.

По мере стихания клинических проявлений РП через 4 недели начинают постепенное снижение дозы ГК по 2,5 мг/мес. (в пересчете на преднизолон) до суммарной дозы 10 мг/сут. Далее темпы снижения дозы ГК еще более медленные, например, по 1–1,25 мг в течение 2 мес. [12, 13]. Как правило, терапия ГК продолжается на протяжении как минимум одного года. Быстрая или тем более внезапная отмена ГК может привести к обострению РП как на ранних, так и на поздних этапах лечения. Залогом успешного лечения РП, особенно в первые 2–3 мес., является регулярность врачебного контроля.

В случае возникновения обострения РП рекомендуется повысить дозу преднизолона до последней эффективной (как правило, на 2,5 мг), а попытку дальнейшего снижения дозы ГК отложить на срок до 2 мес. Игнорировать развившееся обострение заболевания не следует, поскольку дальнейшее снижение дозы ГК может привести к усилению выраженности клинических проявлений РП и опасности присоединения гигантоклеточного артериита [2].

Снижение дозы преднизолона должно проводиться под обязательным контролем лабораторных данных, в частности, уровня СОЭ и/или СРБ (не реже 1 раза/мес. в первые 3 мес. терапии, далее – с кратностью 1 раз в 2–3 мес.).

В случае невозможности снижения дозы преднизолона менее 10 мг/сут. из-за частых обострений заболевания или при развитии серьезных нежелательных реакций на фоне терапии ГК (дестабилизация артериальной гипертензии, развитие язвы желудка, сахарного диабета, остеопороза) к лечению добавляется метотрексат, обладающий стероидсберегающим эффектом, в дозе 10 мг/нед. [12, 13]. При недостаточной эффективности метотрексата или возникновении нетяжелых нежелательных реакций при приеме препарата внутрь целесообразно парентеральное введение метотрексата (подкожно или внутримышечно).

Несмотря на кажущуюся редкость заболевания за последние 5 лет мы наблюдали 20 пациентов с РП, только один из них – мужчина. Средний возраст всех пациентов составил $69,2 \pm 6,5$ года (от 61 года до 82 лет). У всех присутствовало три обязательных диагностических критерия (возраст старше 50 лет + двусторонняя боль в области плечевого пояса + повышение уровня СОЭ и/или СРБ). В таблице 2 приведена частота встречаемости симптомов у наблюдаемых нами пациентов.

ТАБЛИЦА 2.

Основные симптомы РП у наблюдаемых больных (n=20)

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)
Типичный болевой синдром	100
Боли в тазовом поясе	100
Утренняя скованность более 45 мин	80
Повышение температуры тела	50
Снижение массы тела	66
Анемия	80
Сумма диагностических баллов более 4	80
Отсутствие эффекта НПВП	80
Неполный эффект НПВП	20

Типичный болевой синдром в области плечевого пояса с последующим присоединением болей в тазовом поясе отмечен в 100%. Утренняя скованность в отдельных случаях продолжалась до четырех часов. Восемнадцать человек были серонегативны по РФ и/или АЦЦП, в двух случаях эти анализы не были проведены. Также в большинстве случаев имели место системные проявления. Повышение СОЭ и/или СРБ отмечено у всех пациентов. Клинических симптомов ГКА (активно проводился расспрос о наличии головных болей и их характере, преходящих нарушениях жевания или зрения, осматривались и пальпировались височные артерии, определялись поля зрения) ни у одного из пациентов выявлено не было. Также проводилась дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (ревматоидный артрит, поздние спондилоартриты, полимиозит, патология околосуставных мягких тканей плеча, фибромиалгия, вирусные инфекции, паранеопластический синдром, патология паращитовидных желез, дефицит витамина D, множественная миелома), которые имеют свои отличительные признаки [6].

В соответствии с последними критериями РП сумма баллов более 4 (что соответствует достоверному диагнозу) была у 16 человек, в остальных случаях не все данные были представлены в медицинской документации. Однако, как показал анализ наблюдений, диагноз РП выставлялся в среднем через 11 мес. после дебюта заболевания. Причем если в некоторых случаях этот период составлял 4–5 недель, то в одной из ситуаций путь к диагнозу длился 10 лет!

Все больные получали стартовую терапию НПВП, в большинстве случаев неэффективную.

Во всех наблюдаемых случаях после установления диагноза РП начиналась терапия преднизолоном 15 мг/сут. с развитием значительного улучшения в течение первых 3–5 дней, что являлось еще одним аргументом в пользу выставляемого диагноза. Лечение преднизолоном в такой дозе продолжали в течение 2–4 недель с последующим постепенным ее снижением на протяжении одного года под контролем уровня СОЭ и/или СРБ.

В качестве иллюстрации приводим одно из наблюдений.

Больной Т., 65 лет, поступил с жалобами на интенсивные боли в области шеи, плечевого и тазового пояса, постоянные в течение дня, из-за чего с трудом передвигался, повышение температуры тела до 37,5...38°C, выраженную слабость, похудение.

Заболел месяц назад остро: появились боли в бедрах, паховых областях и крестце, трудности при ходьбе, отмечал познабливание, но температуру тела не измерял. Врачом поликлиники состояние расценено как остеохондроз поясничного отдела позвоночника, несмотря на увеличение СОЭ до 65 мм/ч (по Вестергрону). Назначенные инъекции диклофенака незначительно уменьшили боль, но полностью её не купировали. Примерно через 7–10 дней присоединились боли в области шеи, плечевого пояса, что значительно затрудняло самообслуживание. Продолжал прием диклофенака без эффекта. За месяц похудел на 3 кг.

При поступлении в стационар выражение лица страдальческое. Резко ограничены активные движения в плечевых и тазобедренных суставах, шейном отделе позвоночника, ограничение пассивных движений незначительное. Почти все время пациент проводил в постели, не мог самостоятельно умыться, причесаться, одеться. Обращало внима-

ние угнетенное и подавленное состояние больного. Пальпаторно мышцы плечевого пояса и бедер умеренно болезненны, болезненность при пальпации в области головок плечевых костей и больших вертелов бедренных костей. Со стороны внутренних органов без особенностей.

При обследовании выявлено значительное повышение СОЭ (58 мм/ч), уровней СРБ (60 г/л) и фибриногена (7,54 г/л), диспротеинемия – повышение альфа-2 (15,5%) и гамма-глобулинов (24%); снижение уровня гемоглобина (110 г/л). Остальные гематологические показатели в пределах нормы. РФ и АЦЦП не превышали пределы допустимых значений.

Выраженный болевой синдром, типичная локализация болей, их симметричность, отсутствие локальных воспалительных изменений в суставах, значительное повышение СОЭ у пожилого пациента позволили с высокой долей вероятности предположить РП. Клинических проявлений ГКА (головная боль, пальпируемые болезненные височные артерии, преходящие нарушения жевания и зрения) не было. У пациента присутствовали все классификационные критерии РП. Назначена терапия преднизолоном 15 мг/сут. в два приема. На 3-и сутки отмечен выраженный положительный эффект: нормализация температуры тела, значительное уменьшение выраженности болевого синдрома. Больной стал более активным, уменьшились, а затем полностью исчезли трудности в самообслуживании, восстановился сон. Через 3 нед. терапии ГК достигнута полная клиническая ремиссия, СОЭ снизилась до 12 мм/ч. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями по снижению преднизолона.

Катамнез. В течение одного года преднизолон постепенно отменен. Клинические и лабораторные признаки заболевания не возобновлялись.

Недостаточная осведомленность лечащего врача о РП привела к запоздалой диагностике и позднему (спустя пять недель после дебюта заболевания) началу лечения.

Таким образом, типичная клиническая картина, выраженный эффект небольших доз преднизолона являются своеобразной «визитной карточкой» РП, однако диагностика данного заболевания не всегда своевременна. Как показывает анализ собственных клинических наблюдений, врачи первичного контакта недостаточно осведомлены о данной патологии, в результате чего запаздывает и своевременная диагностика, и адекватное лечение РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б.Я., Кудина Е.В., Ларина В.Н. Клиническое наблюдение ревматической полимиалгии. Клиническая медицина. 2015. № 4 (93). С. 74–78.
Bart B.Y., Kudina E.V. Larina V.N. Klinicheskoe nabludenie rheumaticheskoi polymyalgii. Klinicheskaya medicina. 2015. № 4 (93). S. 74–78.
2. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (избранные). М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 87–136.
Bunchuk N.V. Rheumaticheskie zabolevania pozhillih (izbrannoe). M.: MEDpress-inform, 2010. S. 87–136.
3. Оттева Э.Н., Островский А.Б. Ревматическая полимиалгия: от эпидемиологии до перспектив лечения. Практическая медицина. 2015. Т. 2. № 3 (88). С. 88–93.
Otteva E.N., Ostrovskii A. B. Rheumaticheskaya polymyalgia: ot epidemiologii do perspective lechenia. Prakticheskaya medicina. 2015. T. 2. № 3 (88). S. 88–93.

4. Захарова А.Ю., Симонова Н.О., Мутовина З.Ю. и др. Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 3. С. 135-138.

Zaharova A.U., Simonova N.O., Mutovina Z.U. i dr. Differencialnaya diagnostica rheumaticheskoi polymyalgii. Kremlevskaya medicina. Clinicheskii vestnik. 2013. № 3. S. 135-138.

5. Шостак Н.А. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение. Современная ревматология. 2013. № 3. С. 21-24.

Shostak N.A. Mialgii: podhodi k differencialnoi diagnostic, lechenie. Sovremennaya rheumatologiya. 2013. № 3. S. 21-24.

6. Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся заболевание. РМЖ (Русский медицинский журнал). Медицинское обозрение. 2017. Т. 1. № 1. С. 48-52.

Bashkova I.B., Busalaeva E.I. Revmaticheskaya polimialgiya: redko diagnostiruемое, no neredko vstrechayusheesya zabolevanie. (RMJ) Russkii medicinskii jurnal. Medicinskoe obozrenie. 2017. T. 1. № 1. S. 48-52.

7. Бычкова Л.В., Воронцова К.О., Новоженова Ю.В., Тришина В.В. Особенности лабораторной диагностики ревматической полимиалгии. Лабораторная служба. 2016. № 5 (2). С. 47-48.

Bichkov L.V., Voroncova K.O. Novozhenova U.V. Osobtnnosti laboratornoi diagnostici rheumaticheskoi polymyalgii. Laboratornaya sluzhba. 2016. № 5 (2). S. 47-48.

8. Dasgupta B., Cimmino Marco A, Hilal Maradit-Kremers et al. 2012 provisional criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Rheumatism/American College of Rheumatology collaboration initiative. Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. P. 484-492.

9. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. Ann. Rheum. Dis. 1979. Vol. 38. P. 434-439.

10. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. P. 1049-1055.

11. Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Эль-Хатиб М.А. Обзор рекомендаций по лечению ревматической полимиалгии (EULAR/ACR 2015). Архив внутренней медицины. 2016. № 1 (27). С. 3-5.

Vatutin N.T. Smirnova A.S., Taradin G.G., El'-Hatib M.A. Obzor recomendacii po lecheniu rheumaticheskoi polymyalgii (EULAR/ACR 2015). Archiv vnutrennei medicini. 2016. № 1 (27). S. 3-5.

12. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 205-210.

Rossiiskie klinicheskie rekomendacii. Rheumatologia / pod red. E.L. Nasonova. M.:GEOTAR-Media, 2017. S. 205-210.

13. Dejaco C., Singh Y., Perel P. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. P. 1799-1807.

