

ВЕСТНИК

СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

Научно-практический журнал

Том 6 • № 3 • 2014

Основан в феврале 2009 года

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2014

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН, профессор, д-р мед. наук)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)	С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)	Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)	М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)	С.А. Сайганов (д-р мед. наук)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)	С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)	Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАН)	А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)	В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)	С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)	

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)	В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)	Е.А. Селиванов (Санкт-Петербург)
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)	С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)	В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)	Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)	И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)	Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Е.Л. Насонов (Москва)	Ф. Шерперель (Франция)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)	Ю. Ямашита (Япония)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)	Д. Сесавен (США)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора
и кандидата наук

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: vestnik@spbmaro.ru

Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова»
в сети Интернет (www.elibrary.ru., spbmaro.ru).

Тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>О.Г. Хурцилава, М.А. Волох, Н.Г. Губочкин, Н.Г. Кикория, Г.Р. Ишбулатова, А.Ф. Лесняков</i> РЕЗУЛЬТАТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМПОЗИТНОЙ ГЕМИФАЦИАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ	7
<i>С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов, Л.С. Орешко, Т.Н. Жигалова, Е.Б. Авалуева</i> МЕТАБОЛОМ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ЦЕЛИАКИИ	12
<i>В.П. Земляной, Ю.В. Летина, О.В. Шарикова</i> ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ	23
<i>В.А. Корякина, Е.С. Мишин</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПОРНЫХ СТРУКТУР ШЕИ ПРИ ИНТУБАЦИИ В СТАЦИОНАРЕ	29
<i>М.Н. Зенина, А.В. Козлов, С.С. Бессмельцев, Н.Ю. Черныш</i> ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ МОНИТОРИНГА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ	34
<i>Я.Н. Поповская, Е.Г. Ключева, С.М. Котова, И.Ю. Матезиус</i> ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА И ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ, ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	43
<i>М.Ю. Городнова</i> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ОПИОИДНОЙ НАРКОМАНИЕЙ	51
<i>О.В. Могучая, В.В. Кирьянова, Е.Н. Жарова</i> ОРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ	57
<i>Г.М. Барванян, А.И. Панюков, Т.В. Шунина</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ А.Г. ЗЕМЛЯНОГО В КОМИ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ БОЛЬНИЦЕ	62

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>В.Н. Филатов, Ф.Н. Кадыров, М.Т. Югай, И.Е. Рыбальченко</i> ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД – ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФОСМОТРОВ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ	68
---	----

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

<i>М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок, О.А. Никшигина, Н.В. Ульянова</i> НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ	75
--	----

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

*Н.Ф. Климужева, Ф.И. Бадаев, Е.Н. Бессонова, А.Г. Столяр,
А.И. Иофин, А.Н. Быков*

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ.....82

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.К. Дюков

ЗАКРЫТАЯ ТРАВМА ЖИВОТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)93

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова,
М.В. Фоминцева*

АССОЦИИРОВАННЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ99

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 103

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

*O.G. Hurtsilava, M.A. Volokh, N.G. Gubochkin, N.G. Kikoriya,
G.R. Shbulatova, A.F. Lesnyakov*

THE RESULT OF THE EXPERIMENTAL COMPOSITE HEMIFACIAL
TRANSPLANTATION.....7

*S. Sitkin, E. Tkachenko, T. Vakhitov, L. Oreshko, T. Zhigalova,
E. Avalueva*

SERUM METABOLOME AND GUT MICROBIOTA IN ULCERATIVE COLITIS
AND CELIAC DISEASE.....12

V.P. Zemlyanoy, U.V. Letina, O.V. Sharikova

THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS
IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS.....23

V.A. Koriakina, E.S. Mishin

CHARACTERISTICS OF INJURIES THE SOFT TISSUE
AND SUPPORTING STRUCTURES OF THE NECK DURING INTUBATION
IN HOSPITAL.....29

*M.N. Zenina, A.V. Kozlov, S.S. Bessmeltsev,
N.Y. Chernysh*

ADDITIONAL LABORATORY MARKERS FOR MONITORING
IRON DEFICIENCY.....34

*Ya.N. Popovskaya, E.G. Klocheva, S.M. Kotova,
I.Yu. Matezius*

HEART RATE VARIABILITY, NEUROLOGICAL AND EMOTIONAL MANIFESTATIONS
OF HYPOPARATHYROIDISM AND HYPOCALCAEMIA, PERFORMANCE
ON THE COMPREHENSIVE TREATMENT43

M.Yu. Gorodnova

THE QUALITY OF PATIENTS LIFE WITH OPIOID DRUG ADDICTION
IN NARCOLOGICAL HOSPITAL.....51

O.V. Moguchaja, V.V. Kirjanova, E.N. Zharova

ORGANIZATION OF BRAIN INJURY NEUROREHABILITATION
IN SAINT-PETERSBURG.....57

G. M. Barvanyan, A.I. Panyukov, T.V. Shunina

A.G. ZEMLYANOV PROCEDURE IN THE PRACTICE
OF THE KOMI REPUBLIC HOSPITAL.....62

HEALTH CARE OR PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

V.N. Filatov, F.N. Kadyrov, M.T. Yugay, I.E. Rybalchenko

PROCESS APPROACH – INNOVATIVE TECHNOLOGY OF ORGANIZATION
OF MEDICAL EXAMINATIONS IN A MEDICAL FACILITY68

TREATMENT

*M.G. Sokolova, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, V.S. Demeshonok,
O.A. Nikishina, N.V. Ulyanova*

PROSPECTS OF APPLICATION OF NEUROTROPHIC FACTORS
IN CLINICAL NEUROLOGY75

CLINICAL PRACTICE

*N.F. Klimusheva, F.I. Badaev, E.N. Bessonova, A.G. Stolyar,
A.I. Iofin, A.N. Bykov*

TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES IN A MULTI-PROFILE CLINIC: EXPERIENCE AND
PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT82

REVIEW ARTICLES

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoi, A.K. Dykov

BLUNT ABDOMEN TRAUMA WITH LIVER DAMAGE
(REVIEW).....93

CASE REPORT

*S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, L.A. Semenova,
M.V. Fominceva*

ASSOCIATED MULTIPLE SCLEROSIS.....99

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 103

РЕЗУЛЬТАТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМПОЗИТНОЙ ГЕМИФАЦИАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

О.Г. Хурцилава¹, М.А. Волох¹, Н.Г. Губочкин², Н.Г. Кикория¹, Г.Р. Ишбулатова¹, А.Ф. Лесняков¹

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

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

THE RESULT OF THE EXPERIMENTAL COMPOSITE HEMIFACIAL TRANSPLANTATION

O.G. Hurtsilava¹, M.A. Volokh¹, N.G. Gubochkin², N.G. Kikoriya¹, G.R. Shbulatova¹, A.F. Lesnyakov¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Представлен результат разработки экспериментальной модели комpositной гемифациальной трансплантации у крыс с последующим изучением иммунологического статуса реципиента. Проведена оценка состояния пересаженного трансплантата и общего состояния крыс после операции на фоне иммуносупрессивной терапии в динамике.

Ключевые слова: аллотрансплантация, иммуносупрессивная терапия, комpositный гемифациальный трансплантат, экспериментальное исследование.

The article presents the results of an experimental model of the composite hemifacial graft in rats with further study of the immunological status of the recipient. The estimation of the state of the transplanted graft and the general condition of the rats after surgery during immunosuppressive therapy in the dynamics.

Key words: allotransplantation, immunoreduction therapy, composite hemifacial flap, experimental investigation.

Введение

Лицо является не только функциональной, но и социально значимой зоной [1]. Реконструкция обширных дефектов лица после травм, ожогов, радикальных удалений опухолей остается нерешенной проблемой для хирургов вследствие недостаточного объема аутогенных тканей, сложной формы структур лица, необходимости соответствия текстуры и цвета кожи. Именно поэтому необходимо совершенствование алгоритма хирургического лечения глубоких посттравматических дефектов лица. Аллотрансплантация лица может служить альтернативой стандартным методам реконструкции. Аллотрансплантация лица или его части относится к области трансплантации сложных (комpositных) комплексов тканей [2]. Комpositный трансплантат отличается содержанием различных типов тканей: кожа, подкожная жировая клетчатка, мышцы, сухожилия, хрящи, кости, сосуды, нервы. Так же, как любой тип аллотрансплантата, трансплантат сложных тканей лица будет распознан иммунной системой как чужеродная ткань и отторгнут. Это может

быть предотвращено с помощью пожизненной иммуносупрессивной терапии, но с достаточно высоким риском развития побочных эффектов и осложнений. В настоящее время изучение иммунологических реакций в основном базируется только на опыте пересадки таких органов, как сердце, поджелудочная железа, почки и печень, или комплекса сердце-легкие [1]. Несмотря на фармакологические достижения, риск побочных эффектов, связанных с иммуносупрессивной терапией, остается главным ограничением в аллотрансплантации органов и комплексов сложных тканей.

Для изучения ближайших и отдаленных результатов таких операций необходимо создание экспериментальной модели. Одной из первых была внедрена full-face модель (трансплантат сложного комплекса тканей всей лицевой части крысы). Она является технически трудоемкой, длительность операции превышает 10 часов и сопровождается большим количеством осложнений с высокой периоперационной летальностью, в т.ч. и от развития мозговых сосудистых катастроф [3]. Следует учитывать, что для

изучения иммунного ответа необходим большой материал для исследования. Каждая экспериментальная аллотрансплантация требует значительного количества операционного времени, что очень затрудняет сбор материала. Следовательно, оптимальная экспериментальная модель должна отвечать следующим критериям:

– максимально короткой продолжительностью операции;

– низкой периоперационной летальностью.

Дальнейшее изучение показателей иммунного ответа в эксперименте является одной из главных задач при композитной гемифациальной аллотрансплантации, и экспериментальные исследования – это важный шаг на пути к успешному выполнению этих операций у людей.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманного обращения с подопытными животными и согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики»)». Исследования проведены в соответствии с протоколом, утвержденным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Работу с подопытными животными выполняли сотрудники, имеющие соответствующую квалификацию и прошедшие обучение.

Животные содержались в отдельной комнате вивария в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 18–20°C и относительной влажности воздуха 30–70%. В комнатах содержания животных соблюдались 12-часовой цикл освещения «день-ночь» и не менее чем 11-кратная смена объема воздуха в час.

Подвид и вес крыс. Экспериментальное исследование было проведено на крысах – 10 самцах инбредной линии BALB/с весом крысы-реципиента $321 \pm 12,4$ г и весом крысы-донора $334 \pm 16,8$ г. Возраст животных – 4 недели.

Анестезиологическое пособие. В эксперименте проводилась комбинированная анестезия: золетил (3 мг/100г, внутримышечно) и пропофол (1 мг/100г), который вводился через внутривенный катетер установленный в хвостовую вену, в разведении 0,9% физиологическим раствором в пропорции 1:4.

Протокол операции. После обработки операционного поля антисептическим раствором у крысы-донора выполнен кожный разрез

лицевой части согласно предоперационной разметке. В лоскут были включены покровные ткани по линии *nasofrontalis* с наружным ухом и тканями шеи. Покровные ткани века, носа и ротового отверстия были интактны (рис. 1).

На переднебоковой поверхности шеи через подкожную мышцу осуществлен доступ к кивательной мышце, визуализирована общая сонная артерия и ее ветви: наружная и внутренняя (рис. 2).

После перевязки ветвей наружной сонной артерии у крысы-донора выполнена эксплантация сложного комплекса тканей лицевой части животного согласно предоперационной разметке (рис. 3).

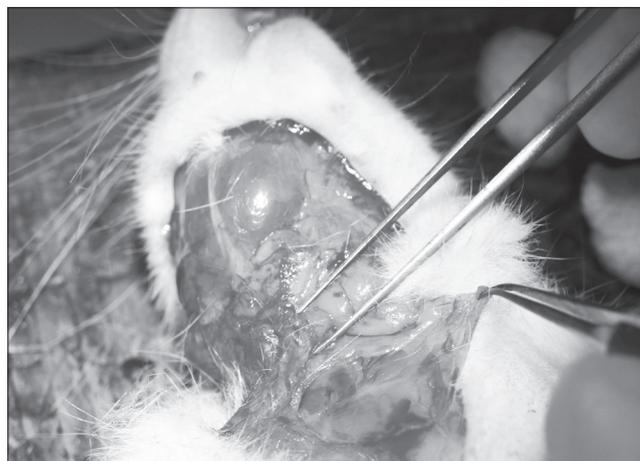


Рис. 1. Этап эксплантации сложного комплекса тканей

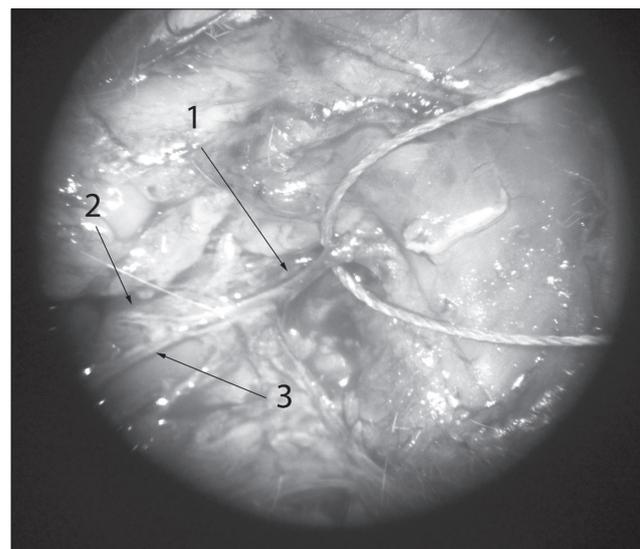


Рис. 2. Этап выделения сосудистого пучка лоскута при увеличении в 4 раза: 1 – *a. carotis communis*; 2 – *a. carotis interna*; 3 – *a. carotis externa*. Также визуализирована ветвь наружной сонной артерии – *a. facialis*



Рис. 3. Вид сложного гемифациального комплекса тканей перед трансплантацией: 1 – *v. jugularis externa*; 2 – *a. carotis externa*

После предоперационной разметки, согласно размерам донорского лоскута, у крысы-реципиента иссечен гемифациальный комплекс тканей. Осуществлен доступ к общей сонной артерии с освобождением ее от периваскулярных тканей ниже места бифуркации. Выполнена частичная резекция кивательной мышцы для создания более благоприятных условий наложения анастомоза и предотвращения давления на него после операции.

После подготовки при 24-кратном увеличении операционного микроскопа Carl Zeiss с использованием пролена 10/0 выполнен артерио-артериальный анастомоз «конец в бок» между общей сонной артерией реципиента диаметром 0,6 мм и наружной сонной артерией донора диаметром 0,3 мм (рис. 4, 5). Венозный анастомоз выполнен «конец в конец».

Стандартными методами проверена проходимость анастомозов и контроль жизнеспособности лоскута (рис. 6).



Рис. 4. Этап выполнения анастомоза

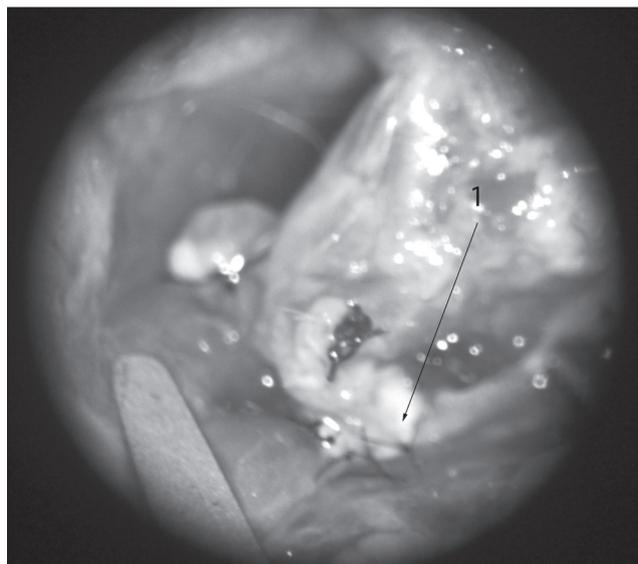


Рис. 5. Конечный этап выполнения артериального анастомоза при увеличении в 24 раза: 1 – артерио-артериальный анастомоз «конец в бок»



Рис. 6. Вид реципиента после операции

Для предупреждения тромбирования анастомозов крысе-реципиенту подкожно вводили фраксипарин в дозировке 25 анти Ха Ед/кг/сут. Для оценки кровотока в зоне сосудистого анастомоза на 4-е сутки после операции была выполнена доплерография аппаратом Минимакс-Допплер-К с ультразвуковым датчиком частотой 20 МГц, позволяющая оценить гемодинамику на глубине до 3,5 мм и регистрировать скорость кровотока от 0,01 см/с. Диаметр рабочей части датчика, находившейся в непосредственном контакте с тканью, был равен 1,5 мм. Максимальный по звуку и амплитуде сигнал получен при угле между направлением тока крови (сосудом) и лучом датчика 60 градусов (рис. 7).

Также для оценки состояния микроциркуляторного русла в пересаженном лоскуте выполняли надрез покровных тканей на всю глубину кожи.



Рис. 7. Оценка кровотока в лоскуте методом доплерографии

Общее состояние животного оценивали по следующим показателям: дыхание, активность, вес, аппетит, наличие трудностей при кормлении. Клиническими признаками отторжения служили: эритема трансплантата, отек, выпадение волос, шелушения, изъязвления, прогрессирующий некроз.

Иммуносупрессивный протокол. После комбинированной гемифациальной трансплантации крыса-реципиент получала монотерапию циклоспорином (препарат «Сандиммун Неорал»). Сандиммун Неорал, раствор для приема внутрь. Действующее вещество – циклоспорин, (циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот). Циклоспорин представляет собой селективный иммунодепрессант, ингибирующий активацию кальцийневрина лимфоцитов в фазе G0 или G1 клеточного цикла. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов и на клеточном уровне – антигензависимое высвобождение лимфокинов, включая ИЛ-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Сандиммун Неорал (раствор для приема) имеет следующую особенность. Раствор представляет собой микроэмульсионный преконцентрат, который образует микроэмульсию в присутствии жидкости (жидкость, с которой смешивают раствор для приема внутрь перед приемом или жидкость в желудке при приеме препарата в форме капсул). За счет этого уменьшается вариабельность фармакокинетических параметров и обеспечивается линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина с более равномерным профилем абсорбции и меньшей зависимостью от одновременного приема пищи. Циклоспорин вводился перорально по схеме: 0–7 сутки послеоперационного периода 16 мг/кг, затем 2 мг/кг в сутки. Продолжительность эксперимента составила 45 дней.

Для статистической обработки материала использовали программу Statistica 6.

Результаты и их обсуждение

Время операции составило 275 ± 65 мин, из них время ишемии 65 ± 13 мин. Летальность – 0%. В одном наблюдении на 3 сутки после операции сформировалась зона некроза, которая составила не более 15% поверхности пересаженного лоскута. Отторжение сухого струпа произошло на 8 сутки с полным восстановлением целостности кожного покрова крысы-реципиента. В одном наблюдении из-за технических сложностей венозный анастомоз выполнить не удалось, тем не менее, комбинированный гемифациальный лоскут прижился.

При выполнении на 4-е сутки после операции контрольной доплерографии с установкой датчика в проекции анастомоза во всех случаях был получен сигнал, что косвенно подтверждало наличие кровотока в пересаженном лоскуте. С этой же целью выполнялся надрез кожи пересаженного лоскута вблизи наружного слухового прохода и была получена кровь в ране (рис. 8).



Рис. 8. Надрез кожи в пределах лоскута

При оценке общего состояния животных признаков нарушения дыхания отмечено не было, наблюдалось снижение активности и аппетита крыс в течение первых 4 суток.

На вторые сутки в 3 наблюдениях выявлены преходящие неврологические нарушения в виде пареза левой передней лапы силой 3 балла. Отрицательная динамика массы тела продолжалась в течение 5 суток после операции, общая потеря веса составила $32 \pm 5,6$ г, однако к 9 суткам показатели общего состояния животных стали соответствовать дооперационному уровню, и вес стабилизировался на уровне $319 \pm 11,4$ г.

На протяжении всего периода эксперимента клинических признаков отторжения не наблюдали, в связи с этим схему введения циклоспорина не корректировали.

В современном обществе специалистами и учеными активно обсуждаются хирургические, социальные и этические аспекты трансплантации лица. В настоящий момент хирургические и иммунологические аспекты выполнения трансплантации лица находятся в стадии формирования основ и обобщения знаний. Для выполнения доскональной иммунологической оценки необходимо создание экспериментальной модели.

Создание fullface (трансплантата сложного комплекса тканей всей лицевой части животного) модели технически достаточно трудоемко [4]. Этот недостаток побудил разработать модель гемифациальной трансплантации на основе общей сонной артерии и наружной яремной вены [4]. Данная операция протекала с низким числом периоперационных осложнений и технически потребовала меньших временных затрат.

Для соблюдения условий, предъявляемых к экспериментальной модели, с целью изучения иммунологического статуса после выполнения гемифациальной аллотрансплантации была предложена описанная выше методика.

Обсуждая случай выживания гемифациального трансплантата при выполнении слепого артериального анастомоза, можно предположить, что это связано с наличием выраженной сосудистой архитектоники у крыс, и наиболее вероятно, существующий анастомоз повышает устойчивость тканей к острой ишемии и сохраняет жизнеспособность трансплантата до того периода, когда устанавливаются связи между сосудами донора и ложем реципиента с восстановлением путей оттока (первые 4–5 суток). Именно в этот отрезок времени (4-е сутки) выполнена диагностическая доплерография в проекции места анастомоза и диагностический надрез кожи донорского лоскута для подтверждения его жизнеспособности. Возможность существования модели «артериального» лоскута подтверждена и литературными данными [5, 6].

Используемый анастомоз на наружной сонной артерии не влияет на кровоснабжение тканей головного мозга, что и обеспечивает низкую послеоперационную летальность.

Выбор препарата «Циклоспорин» для нашего экспериментального исследования обусловлен опытом зарубежных коллег и рядом преимуществ данного препарата перед остальными иммунодепрессантами. Циклоспорин является селективным иммунодепрессантом, действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие

от цитостатиков, он не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов. Циклоспорин увеличивает время жизни аллогенных трансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкой кишки, легких. Циклоспорин также подавляет развитие клеточных реакций в отношении аллотрансплантата, кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адьювантом Фройнда, болезни «трансплантат против хозяина» (ТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Была показана эффективность применения препарата Сандимун при пересадке костного мозга и солидных органов у человека для предупреждения и лечения отторжения и болезни ТПХ, а также при лечении различных состояний, которые по своей природе являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые.

Выводы

Выполненная композитная фациальная гемитрансплантация в эксперименте, может служить технически более выгодной экспериментальной моделью для изучения иммунологического статуса. Однако для получения более детальных выводов необходимо продолжение эксперимента и накопление материала.

Литература

1. *Pomahac, B.* Face transplantation / B. Pomahac, D. Nowinski, J.R. Diaz-Siso // Current problems in surgery. – 2011. – Vol. 48, № 5. – P. 293–357.
2. *Semionova, M. Z.* The Know-How of Face Transplantation / M.Z. Semionova // New York : Springer, 2011. – 512 p.
3. *Demir, Y.* Tolerance induction in composite facial allograft transplantation in the rat model / Y. Demir, S. Ozmen, A. Klimczak // Plastic and reconstructive surgery. – 2004. – Vol. 114, № 7. – P. 1790–1801.
4. *Landin, L.* Functional outcome after facial allograft transplantation in rats / L. Landin, P. Cavadas, E. Gonzalez // J Plast Reconstr Aesthet Surg. – 2008. – Vol. 61, № 9. – P. 1034–1043.
5. *Белоусов, А.Е.* Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия / А.Е. Белоусов. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 744 с.
6. *Erer, C.M.* Survival of free radial forearm flap without venous return / C.M. Erer, N. Cerkes, C. Ersezen // Brit. J. Plast. Surgery. – 1991. – Vol. 44, № 1. – P. 60–61.

МЕТАБОЛОМ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ЦЕЛИАКИИ

С.И. Ситкин^{1,2}, Е.И. Ткаченко¹, Т.Я. Вахитов², Л.С. Орешко¹, Т.Н. Жигалова¹, Е.Б. Авалуева¹

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

² НИИ особо чистых препаратов, Санкт-Петербург, Россия

SERUM METABOLOME AND GUT MICROBIOTA IN ULCERATIVE COLITIS AND CELIAC DISEASE

S. Sitkin^{1,2}, E. Tkachenko¹, T. Vakhitov², L. Oreshko¹, T. Zhigalova¹, E. Avalueva¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Одной из целей метаболомики является изучение ответных реакций организма на патофизиологические воздействия путем оценки уровней низкомолекулярных метаболитов в биологических жидкостях и тканях, а также их динамики. Микробиота кишечника вовлечена в развитие аутоиммунного воспаления при язвенном колите и целиакии. Целью исследования явилось изучение методом ГХ-МС метаболома сыворотки крови у пациентов с язвенным колитом и целиакией. В образцах сыворотки крови, полученных от 75 пациентов (20 пациентов с легкими и среднетяжелыми формами язвенного колита, 35 пациентов с целиакией и 20 практически здоровых добровольцев), было идентифицировано 84 метаболита, по крайней мере, 18 из которых имели комбинированное происхождение (эндогенное + микробное). В сыворотке крови пациентов с язвенным колитом выявлено значимое повышение уровня фенилуксусной, парагидроксифенилуксусной, индолуксусной, янтарной и фумаровой кислот, а также снижение уровня фенилпропионовой кислоты. У пациентов с целиакией отмечалось достоверное повышение индолуксусной, индолпропионовой, янтарной и фумаровой кислот. Повышенный уровень янтарной кислоты подтверждал гипотезу о ее возможном повреждающем действии на слизистую оболочку кишечника, особенно при язвенном колите. Пероральное применение метабактериотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) на фоне базисной терапии месалазином у больных язвенным колитом и на фоне безглютеновой диеты у пациентов с целиакией улучшало клиническую симптоматику, метаболомический профиль сыворотки крови и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая количество бутират-продуцирующих бактерий и нормализуя патологически повышенный уровень янтарной кислоты.

Ключевые слова: бутират, инулин, метабактериотики, метаболом, метаболомика, целиакия, язвенный колит.

One of the aims of metabolomics is to research the response of an organism to a pathophysiological insult by measuring the concentrations of small molecule metabolites in biofluids and tissues and its dynamics. Gut microbiota is most probably involved in the development and maintenance of autoimmune inflammation in ulcerative colitis and celiac disease. The aim of this study was to investigate GC-MS-based serum metabolomic profiles in UC and CD patients. Serum metabolic profiles were collected from 75 individuals: 20 patients with mild-moderate active UC, 35 CD patients, and 20 healthy controls (HC). We characterized 84 serum metabolites by use GC-MS. 18 metabolites at least have a combined (human + microbial) origin. In serum of UC patients, phenylacetic acid (PAA), 4-hydroxyphenylacetic acid (4-HPAA), 3-indolylacetic acid (IAA), succinic acid (SA) and fumaric acid (FA) were the metabolites most prominently increased, whereas 3-phenylpropionic acid (PPA) was significantly decreased. Serum of CD patients showed significant increases in IAA, 3-indolepropionic acid (IPA), SA and FA. Increased serum levels of succinic acid suggest its possible damaging effect on intestinal mucosa especially in ulcerative colitis. Orally administered butyrate plus inulin as supplement to mesalazine in UC or gluten free diet in CD was effective in reducing disease activity with a marked improvement of serum metabolomic profiles (including SA reduction) and gut microbiota in both diseases.

Key words: butyrate, celiac disease, inulin, metabiotics, metabolome, metabolomics, ulcerative colitis.

Введение

Метаболомика, наряду с другими omics-технологиями (геномикой, транскриптомикой и протеомикой), является неотъемлемой частью современной молекулярной биологии и одним из наиболее развивающихся научных направлений как в фундаментальной, так и в клинической медицине. Метаболомика занимается изучением низкомолекулярных соединений (НМС), входящих в состав метаболома, представляющего собой комплекс всех низкомолекулярных (как правило, не более 1–1,5 кДа) метаболитов в клетке, ткани, органе, биологической жидкости, являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ.

Отличительной особенностью метаболомических исследований в гастроэнтерологии является то, что один из акцентов в них, а иногда и основной акцент, делается на изучение метаболитов микробного происхождения. Кишечник (прежде всего толстая кишка) в «суперорганизме» человека и микробиоты представляет собой своеобразный биореактор с практически неограниченным метаболическим потенциалом, определяемым возможностями именно микробиома. Организм человека при этом «сотрудничает» с микробиотой благодаря так называемому явлению метаболической интеграции, существование которого недавно было постулировано отечественными учеными [1]. При этом человек получает от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих его энергетический баланс (короткоцепочечные жирные кислоты и др.), но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов, нейротрансмиссии и иммуномодуляции [2].

По мнению ряда исследователей, уровень ряда низкомолекулярных метаболитов в крови, например некоторых карбоновых кислот, во многом определяется именно метаболической активностью микробиоты кишечника [1, 3]. В связи с этим особый интерес представляют метаболомические исследования при таких заболеваниях органов пищеварения, как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакия (глютеновая энтеропатия), кишечные инфекции (*Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*) и др.), где роль нарушений микробиоценоза кишечника весьма велика [4].

Дифференциально-диагностические возможности метаболомических исследований

были продемонстрированы в исследовании Schicho R. и соавт. [5], показавшем, что количественное метаболомическое профилирование сыворотки, плазмы и мочи позволяет достоверно разделить группы пациентов с ВЗК и здоровых лиц. При этом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника уровень метанола, маннозы, изолейцина, муравьиной и 3-метил-2-оксвалериановой кислот в крови был значимо повышен, а уровень мочевины и лимонной кислоты понижен. Изменение уровня некоторых метаболитов у больных ВЗК (повышение уровня креатина в плазме, снижение уровня гиппуровой кислоты в моче), по мнению авторов, могло быть связано с нарушениями микробиоценоза кишечника. В другом исследовании были показаны возможности многомерного индекса на основе технологии AminoIndex™, отражающего метаболомический аминокислотный профиль плазмы крови («аминограмму») и позволяющего проводить дифференциальную диагностику как между пациентами с язвенным колитом и болезнью Крона, так и между больными ВЗК и здоровыми лицами [6].

Цель исследования: изучение метаболома сыворотки крови у пациентов с язвенным колитом и целиакией методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), а также оценка динамики изменений метаболомического профиля и показателей микробиоценоза кишечника на фоне приема метабиотика – комбинированного препарата масляной кислоты (бутирата кальция) и инулина.

Материалы и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование включались обследованные практически здоровые лица (добровольцы) обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет и соответствующие им по полу и возрасту пациенты с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита в фазе обострения и больные целиакией, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 75 пациентов: 20 пациентов с легкими и среднетяжелыми формами язвенного колита, 35 пациентов с целиакией и 20 практически здоровых добровольцев.

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании данных анамнеза, эндоскопического (колоноскопия), гистоморфологического (гистологическое исследование биоптатов

слизистой оболочки толстой кишки) и биохимического исследований. Клиническая и эндоскопическая активность воспалительного процесса оценивались с помощью индексов Мейо и Рахмилевича [7]. Диагноз целиакии устанавливали на основании данных анамнеза, эндоскопического, гистоморфологического и биохимического исследований (морфометрия слизистой оболочки ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, HLA-типирование, иммунологическое исследование крови) [8].

В исследование не включались пациенты с тяжелыми и осложненными формами язвенного колита (в том числе пациенты с внекишечными осложнениями и проявлениями), требующими назначения кортикостероидов и/или иммуносупрессантов, пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями системного характера, в том числе пациенты с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и почечной недостаточностью, пациенты с эндокринной патологией, а также женщины в период беременности и лактации.

Здоровые добровольцы (группа 1) в течение 28 дней получали метабиотик – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина по 3 табл. в день.

Больные язвенным колитом (группа 2) и больные целиакией (группа 3) были рандомизированы внутри своих групп в 2 подгруппы (2a и 2b, 3a и 3b соответственно). Пациенты, вошедшие в подгруппы 2a и 3a, в течение 28 дней получали только стандартную терапию – пероральный месалазин (салофальк в таблетках или гранулах) в дозе 3,0 г в сутки при язвенном колите (при необходимости – в комбинации с ректальным месалазином в форме свечей, суспензии или пены в дозе 7,0–14,0 г в неделю и средствами симптоматической терапии) и безглютеновую диету при целиакии.

Пациенты, вошедшие в подгруппы 2b и 3b, получали в течение 28 дней в дополнение к стандартной терапии метабиотик – комбинированный препарат масляной кислоты (бутирата) и инулина по 3 табл. в день.

Прием любых антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопротозойных средств, пробиотиков, пребиотиков и препаратов (БАД к пище), содержащих бактериальные метаболиты, в течение всего периода исследования исключался.

Забор венозной крови, получение и хранение сыворотки для целей исследований проводили в соответствии с действующими стандартами. В рамках исследования был создан банк сывороток крови. Исследование проводили на газовом хроматографе с масс-спектрометром GCMS-QP2010 Plus (Shimadzu Corporation, Япония).

Во всех группах оценивали состояние микробиотика толстой кишки до и после назначения метабиотика (в 0–1-й и 29–30-й дни). Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для идентификации группы бутират-продуцирующих бактерий методом ПЦР в реальном времени использовали соответствующие праймеры: Butyryl-CoA CoA transferases (*R. hom.*, *R. hominis* A2-183; *E. hal.*, *E. hallii* L2-7; *A. cac.* I, *A. caccae* L1-92; *F. prau.*, *F. prausnitzii* A2-165), Acetyl-CoA hydrolase (*D. haf.*, *D. hafniense*), 4-Hydroxybutyrate CoA transferases (*C. klu.*, *C. kluyveri*; *C. tet.*, *C. tetani*; *A. cac.* II, *A. caccae* L1-92; *C. am.*, *C. aminobutyricum*) [9].

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS и PAST.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования метаболома крови человека методом ГХ-МС в сыворотке крови было идентифицировано 84 низкомолекулярных соединения. По количеству метаболитов этот результат хорошо согласуется с данными, полученными в других лабораториях, и даже превосходит некоторые из них. Так, например, международной группе зарубежных ученых – авторов базы данных Serum Metabolome database (SMDDB) (<http://www.serummetabolome.ca>) – аналогичным методом удалось идентифицировать 74 метаболита (Psychogios N. et al., 2011), среди которых 21 составляли аминокислоты (АК), а 10 – сахара.

Из идентифицированных 84 соединений 18 входили и в состав выделенных нами ранее экзометаболитов бактерий. Еще, как минимум, 7 метаболитов, по данным литературы, могли иметь двойное (эндогенное + микробное) или же преимущественно микробное происхождение. Средние показатели по содержанию этих метаболитов были различны для здоровых людей, больных целиакией и язвенным колитом.

Фенилкарбоновые кислоты. Основным источником фенилкарбоновых кислот (ФКК) в организме человека служат ароматические

аминокислоты – фенилаланин и тирозин. В сыворотке крови здоровых добровольцев и пациентов с целиакией и язвенным колитом методом ГХ-МС нами были идентифицированы такие ФКК, как бензойная кислота (БК), фенилуксусная кислота (ФУК), фенилмасляная кислота (ФМК), фенилпропионовая кислота (ФПК), парагидроксифенилуксусная (4-оксифенилуксусная) кислота (ПГФУК) и 2-метилбензойная кислота (2-МБК).

С точки зрения изучения метаболической активности микробиоты кишечника наибольший интерес из идентифицированных нами ФКК представляют **фенилуксусная, парагидрокси-фенилуксусная, фенилпропионовая и бензойная кислоты**. Из постоянных представителей анаэробной флоры организма человека в метаболизме ароматических аминокислот принимают участие в основном представители двух родов – *Clostridia* (тип *Firmicutes*) и *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*). Так, например, *Clostridium botulinum* тип G и *Clostridium subterminale* метаболизируют фенилаланин и тирозин в фенилуксусную и парагидроксифенилуксусную кислоты [10]. *Subdoligranulum variabile* (кластер *Clostridium leptum*), не так давно выделенный из фекалий человека, также может вырабатывать парагидроксифенилуксусную кислоту. Из числа клостридий, наиболее часто встречающихся в кишечнике, такие виды, как *Clostridium bif fermentans*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Clostridium sordellii* активно продуцируют фенилуксусную кислоту, а *Clostridium sporogenes* – фенилпропионовую и парагидроксифенилпропионовую кислоты. В свою очередь в результате β-окисления фенилпропионовой и парагидроксифенилпропионовой кислот в печени образуется бензойная кислота. Из бактериоидов, характерных для микробиоты кишечника человека, фенилуксусную кислоту продуцируют *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus* и *Bacteroides distasonis* [11]. Из представителей других родов можно упомянуть *Peptostreptococcus anaerobius* (семейство *Clostridiaceae*, тип *Firmicutes*), способный метаболизировать тирозин в фенилпропионовую и парагидроксифенилпропионовую кислоты. Способность к продукции фенилмолочной и парагидроксифенилмолочной кислот обнаружена у *Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli* (оба микроорганизма относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, тип *Proteobacteria*) и *Staphylococcus aureus* (семейство *Staphylococcaceae*, тип *Firmicutes*).

В норме фенилкарбоновые кислоты присутствуют в крови человека. По данным Белобородовой Н.В. и соавт. [11], средние концентрации ФУК и ФПК в сыворотке крови здорового человека составили, соответственно, 226 и 147 нг/мл (с интерквартильным размахом в 0–512 и 0–220 соответственно). При генетически обусловленных нарушениях эндогенных путей метаболизма фенилаланина и тирозина, например, при фенилкетонурии и тирозинемии, уровень ФКК в сыворотке крови и в моче может существенно повышаться.

В доступной нам литературе мы не нашли сведений о содержании в крови фенилкарбоновых кислот при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), а также при целиакии. Практически единственное упоминание о возможной связи ФКК с фенотипами ВЗК имеется в исследовании Jansson J. et al. [12], показавшей, что содержание парагидроксифенилпропионовой кислоты в фекалиях пациентов с болезнью Крона существенно выше (в 6–7 раз), чем у здоровых индивидуумов. Кроме того, в одном исследовании было показано, что при колоректальном раке, частота развития которого при ВЗК (особенно при язвенном колите) достоверно увеличена, уровень ФУК и ПГФУК в моче повышается [13].

Данные об уровне 5 идентифицированных фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев представлены на рис. 1.

При анализе данных обращает на себя внимание значимое повышение уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот и снижение уровня фенилпропионовой кислоты в крови у больных язвенным колитом по сравнению, как со здоровыми лицами, так и с больными целиакией (0,19 усл. ед. vs. 0,10 усл. ед. и 0,13 усл. ед.; 0,41 усл. ед. vs. 0,19 усл. ед. и 0,29 усл. ед.; 0,18 усл. ед. vs. 0,33 усл. ед. и 0,29 усл. ед.; во всех случаях различия достоверны). У больных целиакией также имелась небольшая тенденция к повышению уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот в крови по сравнению со здоровыми добровольцами, однако различия в концентрациях были недостоверными. Эти данные могут свидетельствовать о возможном повышении метаболической активности некоторых видов родов *Clostridia* и *Bacteroides*, метаболизирующих фенилаланин и тирозин в фенилуксусную и парагидроксифенилуксусную кислоты, а так-

же о вероятном снижении продукции фенилпропионовой кислоты бактерией *Clostridium sporogenes* у больных язвенным колитом. Изменение метаболической активности бактериальной флоры кишечника, в свою очередь, может являться следствием серьезных нарушений микробиоценоза (дисбиоз толстой кишки, синдром избыточного бактериального роста

в тонкой кишке), сопровождающих как воспалительные заболевания кишечника, так и целиакию [14, 15]. Кроме того, с учетом данных Y. Qiu et al. [13], повышенный уровень ФУК и ПГФУК при язвенном колите может свидетельствовать и о более высоком риске развития колоректального рака у этой группы пациентов.

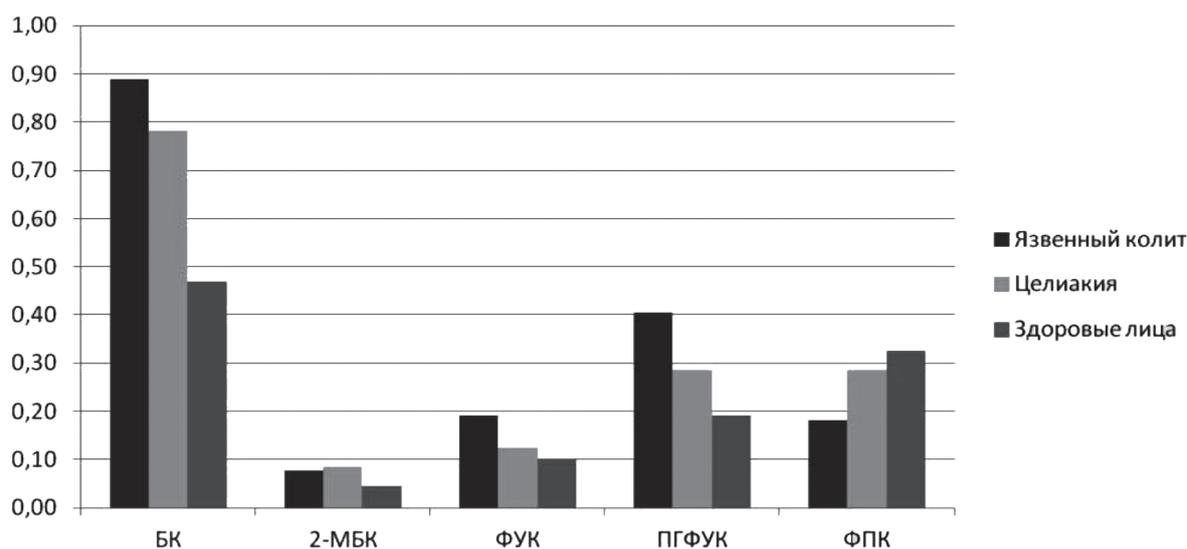


Рис. 1. Концентрации фенилкарбоновых в сыворотке крови больных язвенным колитом, целиакией и здоровых добровольцев по данным ГХ-МС (в усл. ед.)

Полученные нами данные о более чем двукратном повышении уровня ПГФУК у больных язвенным колитом представляют несомненный интерес еще с одной точки зрения. Не так давно было показано, что добавление парагидрокси-фенилуксусной кислоты в культуру *Clostridium difficile* приводит к активной продукции пара-крезола (токсического фенольного соединения с выраженной бактериостатической активностью в отношении нормофлоры) в результате декарбоксилирования ПГФУК ферментом *C. difficile*. Этот феномен является уникальным свойством вида *C. difficile* (среди других представителей рода клостридий), фактически ответственным за развитие *C. difficile*-ассоциированных заболеваний в условиях гиперпродукции парагидрокси-фенилуксусной кислоты [16]. Возможно, что данные о существенном повышении уровня ПГФУК у пациентов с ЯК помогут (хотя бы частично) объяснить повышенную частоту инфекции *C. difficile* при язвенном колите, подтвержденную многочисленными эпидемиологическими исследованиями, а также возможную патогенетическую связь между инфекцией *C. difficile* и ВЗК.

Следует отметить факт 1,5–2-кратного повышения концентрации бензойной кислоты и 2-метилбензойной кислот в сыворотке крови у больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами. Причина этого явления не вполне ясна, однако имеются данные о повышении уровня экскреции бензоата и других ФКК (ФУК и ПГФУК) с мочой при синдроме избыточного бактериального роста, сопровождающего различные заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе целиакию, синдром короткой кишки и др. [17, 18].

Индолкарбоновые кислоты. Предшественником индолкарбоновых кислот является триптофан – незаменимая аминокислота, играющая важную роль в биосинтезе белка и являющаяся также биохимическим прекурсором таких соединений, как серотонин и никотиновая кислота. В ряде исследований было показано, что индолкарбоновые кислоты могут принимать участие в регуляции экспрессии некоторых бактериальных генов [19].

В настоящем исследовании нами были идентифицированы 2 индолкарбоновые кислоты – индолуксусная кислота и индолпропионовая кислота (рис. 2).

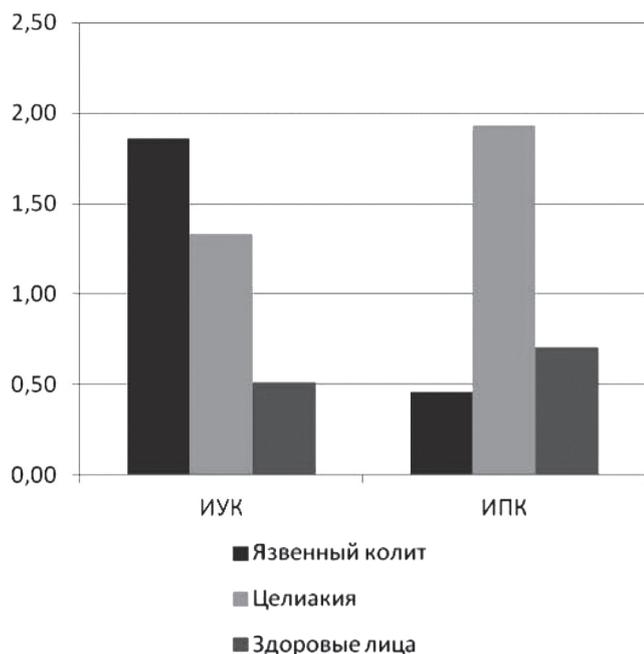


Рис. 2. Концентрации индолкарбоновых кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев по данным газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (в усл. ед.)

Индолуксусная кислота (ИУК) является одним из основных метаболитов триптофана, наряду с 3-индолпропионовой кислотой, индолилacroилоилглицином (indolylacryloylglucine), 5-оксииндолилуксусной кислотой (5-hydroxyindolylacetic [5-НIAA]) и 3-оксидантраниловой кислотой (3-hydroxyanthranilic acids), а также индолом и скатолом. Продукентами индолуксусной кислоты являются некоторые виды клостридий, в частности, *Clostridium botulinum* тип G, *Clostridium difficile*, *Clostridium lituseburense*, *Clostridium putrefaciens*, *Clostridium subterminale* и др., метаболизирующие триптофан и другие ароматические аминокислоты [10, 20]. Из представителей других родов ее способны вырабатывать *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Citrobacter sp.* (семейство *Enterobacteriaceae*, тип *Proteobacteria*) и *Escherichia coli*.

При экспериментальном колите у мышей уровень ИУК в сыворотке крови и колоректальной ткани понижается, а ее содержание (наряду с содержанием янтарной и глютаминовой кислот, а также глютамина) тесно связано с активностью воспалительного процесса [21].

Индолпропионовая кислота (ИПК), так же как и индолуксусная кислота, является метаболитом триптофана. Физиологические функции ее до сих пор не выяснены, однако в ряде работ сообщается о ее возможности

предотвращать окислительный стресс, а также о потенциальном нейропротективном действии. Известна также способность ИПК подавлять рост *Legionella pneumophila*, микроорганизма, этиологически связанного с болезнью легионеров [22, 23].

Спектр микроорганизмов, способных продуцировать ИПК, по всей видимости, ограничен представителями рода *Clostridia*, в том числе *Clostridium sporogenes* и *Clostridium cylindrosporum*. Косвенным подтверждением бактериального происхождения 3-индолпропионовой кислоты могут служить данные о снижении уровня ИПК у животных после назначения антибиотиков [24]. Прямое подтверждение микробного происхождения ИПК было получено в экспериментальном исследовании на мышах (обычных и безмикробных линий), результаты которого показали, что продукция индолпропионовой кислоты полностью зависит от микрофлоры кишечника и, в частности, от колонизации *Clostridium sporogenes*. ИПК обнаруживалась только в сыворотке крови обычных мышей и полностью отсутствовала в крови безмикробных мышей. Из 24 видов микроорганизмов, принадлежащих к различным типам бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*) и архей (*Methanobrevibacter smithii*), только *Clostridium sporogenes* был способен продуцировать ИПК в культуре [25].

В доступной нам литературе мы не нашли данных о содержании 3-индолпропионовой кислоты в крови пациентов с язвенным колитом и целиакией.

Анализ полученных нами данных показал достоверное повышение концентраций индолуксусной кислоты, как у больных язвенным колитом, так и у больных целиакией (1,86 усл. ед. и 1,33 усл. ед. соответственно vs. 0,51 усл. ед. у здоровых добровольцев; различия достоверны), что может быть обусловлено повышенной активностью клостридий, метаболизирующих ароматические аминокислоты, и согласуется с сопутствующим повышением уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот в обеих группах больных (см. выше).

Выявленное значимое повышение уровня индолпропионовой кислоты у больных целиакией по сравнению с больными язвенным колитом и здоровыми лицами (1,93 усл. ед. vs. 0,46 усл. ед. и 0,70 усл. ед. соответственно; различия достоверны) может быть обусловлено возможной разницей в количестве/метаболической активности *Clostridium sporogenes* у больных целиаки-

ей и язвенным колитом и полностью согласуется с описанным выше снижением концентрации ФПК у пациентов с язвенным колитом.

Дикарбоновые кислоты. Из дикарбоновых кислот мы идентифицировали в сыворотке крови янтарную и фумаровую кислоты. Янтарная и фумаровая кислоты, наряду с щавелевоуксусной, лимонной и другими кислотами, являются интермедиатами в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), который служит универсальным конечным путем окисления углеводов, липидов и белков и играет ключевую роль в процессах глюконеогенеза, липогенеза и катаболизма азота. Фумаровая кислота также является одним из побочных продуктов цикла мочевины (цикла Кребса – Хензелейта), реакции которого протекают в клетках печени и обеспечивают преобразование азотосодержащих продуктов распада в мочевины.

Янтарная кислота. Основными бактериальными продуцентами янтарной кислоты в организме человека являются *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. cellulosilyticus*, *B. caccae*, *B. merdae*, *B. stercoris* и др.), а также *Eggerthella lenta* (семейство *Coriobacteriaceae*, тип *Actinobacteria*), ранее известная как *Eubacterium lentum*, которая в ряде случаев может быть причиной клинически выраженной бактериемии, в том числе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [11, 26]. Из других представителей микробиоценоза кишечника человека янтарную кислоту способны производить *Paraprevotella clara* и *Paraprevotella xyliniphila* (семейство *Prevotellaceae*, тип *Bacteroidetes*), ацетогенная бактерия *Marcinbryantia formatexigens* (семейство *Lachnospiraceae*, тип *Firmicutes*), ранее известная, как *Bryantella Formatexigens*, *Ruminococcus champanellensis* (семейство *Ruminococcaceae*, тип *Firmicutes*). Некоторые микроорганизмы, например, *Phascolarctobacterium succinatutens*, недавно выделенная из фекалий здорового человека (семейство *Acidaminococcaceae*, тип *Firmicutes*), могут в свою очередь утилизировать янтарную кислоту, производимую другими кишечными бактериями, конвертируя ее в пропионовую кислоту путем декарбоксилирования [27].

Определение концентрации янтарной кислоты в крови и других биологических жидкостях может иметь клиническое значение. Так, уровень янтарной кислоты (как и уровень молочной кислоты) в крови повышается при гипоксических состояниях, что дает возможность

рассматривать этот показатель как один из возможных маркеров гипоксии. При болезни Крона концентрация янтарной кислоты в сыворотке крови повышается, при язвенном колите повышается ее количество в просвете толстой кишки. При экспериментальном колите у мышей уровень янтарной кислоты в сыворотке крови и колоректальной ткани (наряду с уровнем индолуксусной и глютаминовой кислот, а также глютамина) тесно связан с активностью воспалительного процесса. При колоректальном раке выявлено снижение концентрации янтарной кислоты в моче [13, 21].

Фумаровая кислота. Из бактерий кишечной микрофлоры фумаровую кислоту, так же как и янтарную, производят представители рода *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*) и вышеупомянутая *Eggerthella lenta*, однако в гораздо меньших (в десятки раз) количествах [11], поэтому, скорее всего, основным источником фумаровой кислоты в тканях и жидкостях организма являются не микроорганизмы, а эндогенные метаболические процессы (цикл Кребса и цикл Кребса – Хензелейта).

При воспалительных заболеваниях кишечника (как при язвенном колите, так и при болезни Крона) уровень фумаровой кислоты в сыворотке крови повышается, а содержание ее в ткани толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и колоректальным раком может снижаться [28].

В настоящем исследовании было выявлено достоверное повышение уровня янтарной кислоты в сыворотке крови, как при язвенном колите, так и при целиакии, по сравнению со здоровыми добровольцами (в 2,8 и 1,5 раза соответственно; в обоих случаях различия достоверны) (рис. 3). Уровень фумаровой кислоты у больных обеих групп также повышался (в 2,1 и 2,6 раза соответственно; различия достоверны). Интересно, что соотношение концентраций янтарной и фумаровой кислот у больных язвенным колитом, целиакией и здоровых добровольцев значимо различалось (11,3, 4,9, и 8,4 соответственно), что может быть обусловлено различной направленностью метаболических процессов в каждой из групп. Поскольку в цикле трикарбоновых кислот фумаровая кислота образуется из янтарной, то повышенная утилизация янтарной кислоты, сопровождающаяся снижением ее концентрации, может приводить к повышению концентрации фумаровой кислоты, и наоборот.

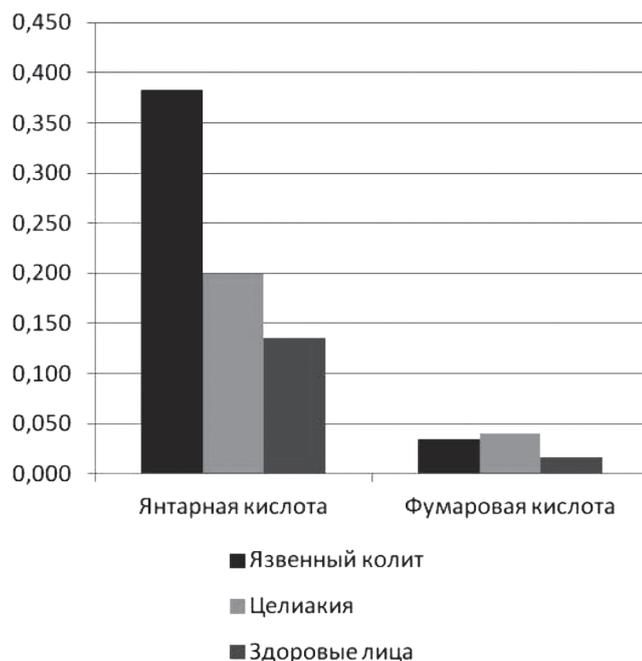


Рис. 3. Концентрации янтарной и фумаровой кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев по данным ГХ-МС (в усл. ед.)

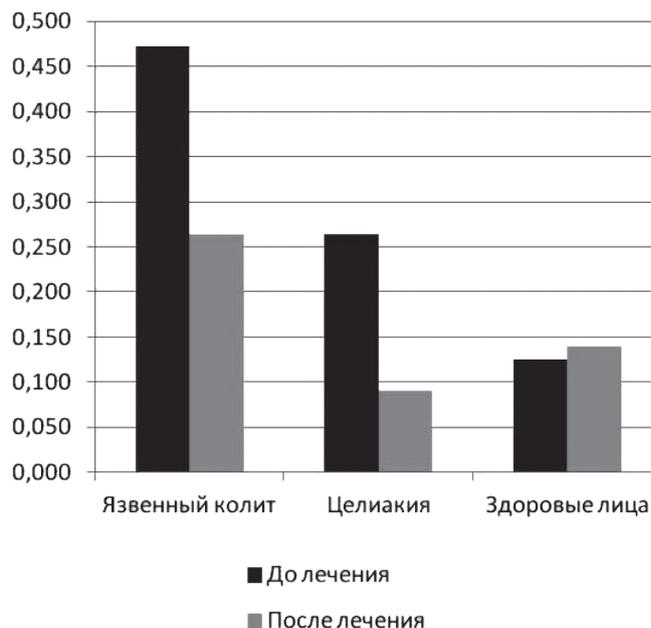


Рис. 4. Динамика концентрации янтарной кислоты в сыворотке крови у больных и здоровых лиц на фоне приема масляной кислоты (бутирата) и инулина (в усл. ед.)

Особенности микробиоценоза толстой кишки при язвенном колите и целиакии. Как у пациентов с язвенным колитом, так и у больных целиакией, были выявлены специфические изменения микробиоценоза кишечника:

1) анаэробный дисбаланс (повышение доли бактероидов, связанных с хроническим воспалением, и снижение доли пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*);

2) снижение общего количества бутират-продуцирующих бактерий;

3) увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*).

Возможности коррекции метаболомического профиля и нарушений микробиоценоза кишечника. Дополнительное применение метабиотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) в течение 4 недель на фоне базисной терапии приводило, наряду с улучшением клинической симптоматики и показателей микробиоценоза, к достоверной нормализации уровня янтарной кислоты как у больных язвенным колитом, так и у пациентов с целиакией (в обоих случаях различия достоверны). Уровень янтарной кислоты в сыворотке крови у здоровых лиц на фоне приема масляной кислоты и инулина не изменялся (рис. 4).

Побочных эффектов при применении масляной кислоты и инулина не наблюдалось.

Количественная оценка состояния микробиоценоза выявила достоверное устранение анаэробного дисбаланса, что отражалось в уменьшении соотношения *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* до нормальных значений (< 80), повышение общего количества некультивируемых бутират-продуцирующих бактерий (примерно в 1,5 раза) и уменьшение количества условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*) в подгруппах пациентов с язвенным колитом и целиакией (2b и 3b), дополнительно получавших метабиотик (бутират + инулин). Стоит отметить, что повышение числа бутират-продуцирующих бактерий, играющих ключевую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия, а также положительная динамика соотношения *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема масляной кислоты и инулина наблюдались и в группе практических здоровых лиц (рис. 5 и 6).

Обсуждая полученные данные, следует подчеркнуть, что продукция янтарной кислоты представителями микробиоты кишечника в настоящее время рассматривается как потенциальный фактор их вирулентности. Так, на-

пример, было показано, что *Bacteroides fragilis* могут вырабатывать янтарную кислоту в количествах, способных ингибировать так называемый респираторный (окислительный) взрыв в нейтрофильных лейкоцитах за счет снижения внутриклеточного pH [29]. В исследовании К.В. Abdul-Majid et al. (1997) янтарная кислота бактериального происхождения подавляла бактерицидную активность нейтрофилов [30]. Роль янтарной кислоты в повреждении слизистой оболочки при экспериментальном колите у крыс была показана S. Fukui et al. [31]. Введение янтарной кислоты при этом сопровождалось снижением кровотока в слизистой оболочке толстой кишки и инфильтрацией полиморфноядерных клеток, способных генерировать свободные радикалы кислорода (супероксидные радикалы), играющие значимую роль в развитии воспалительного процесса.

В другом исследовании К. Agiake et al. (2000) подтвердили, что янтарная кислота, продуцируемая представителями рода *Bacteroides* (особенно *B. caccae*), может выступать в роли ulcerогенного фактора при экспериментальном колите у мышей [32]. Уровень янтарной кислоты в фекалиях мышей с колитом при этом был повышен. Y. Shiomi et al. (2011), в свою очередь, выявили достоверное снижение уровня янтарной кислоты в ткани толстой кишки у мышей с экспериментальным колитом, вызванным декстраном сульфата натрия (DSS-колит), что, по мнению авторов, может быть связано с повреждением слизистой оболочки кишечника янтарной кислотой. В сыворотке крови мышей с DSS-колитом уровень янтарной кислоты незначительно снижался (на 7-й день исследования), восстанавливаясь при этом к 10-му дню до нормальных значений [21].

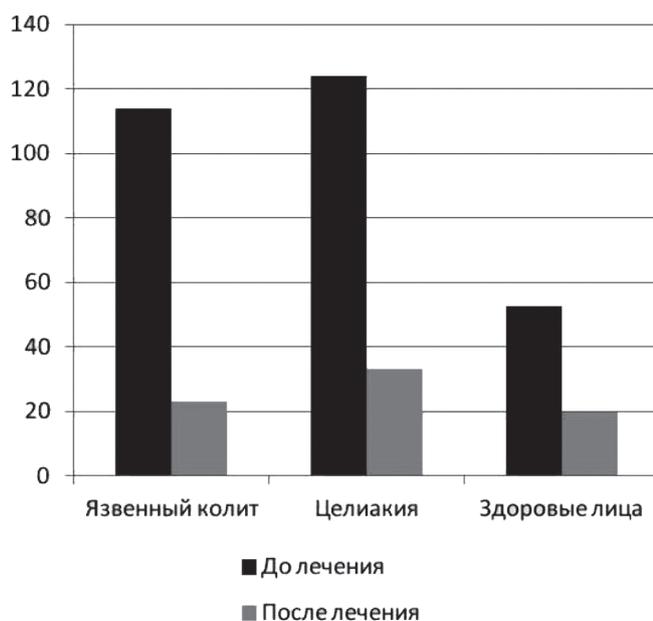


Рис. 5. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема бутирата и инулина (во всех случаях различия достоверны)

В японских экспериментальных исследованиях было показано, что в отличие от короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), стимулирующих пролиферацию эпителиальных клеток кишечника, янтарная кислота достоверно ингибирует пролиферацию колоноцитов и уменьшает размер крипт. С учетом имеющихся данных о накоплении янтарной кислоты в толстой кишке у больных язвенным колитом К. Tamura et al. (1995) предположили, что ингибирую-

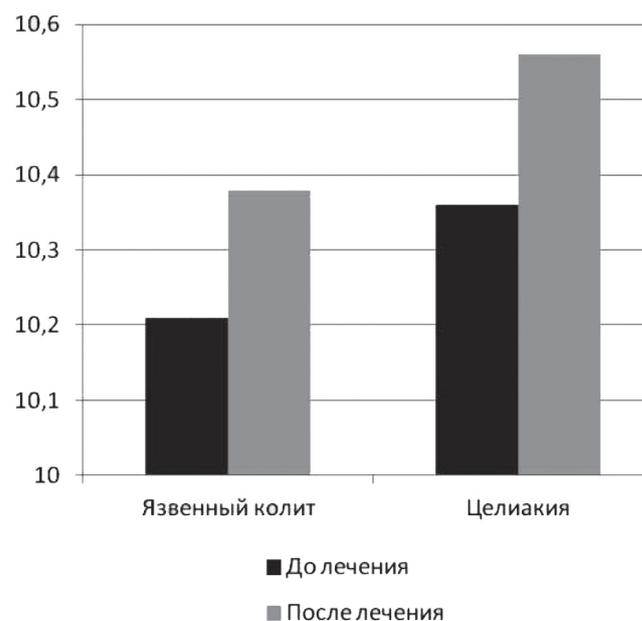


Рис. 6. Динамика бутират-продуцирующих бактерий на фоне приема бутирата и инулина (количество бактерий приведено в lg КОЕ/г; в обоих случаях различия достоверны)

щий эффект янтарной кислоты в отношении пролиферации эпителия толстой кишки может быть непосредственно связан как с развитием язвенного колита, так и с ухудшением его течения [33].

И наконец, в одном из последних экспериментальных исследований было установлено, что янтарная кислота микробного происхождения (источником ее могут служить грамотрицательные кишечные бактерии, например,

бактероиды, *Escherichia coli*, *Salmonella*) является не чем иным, как провоспалительной сигнальной молекулой, индуцирующей интерлейкин-1 β через протеин HIF-1 α [34].

Выводы

1. Метаболомический профиль сыворотки крови и других биологических образцов (возможно, ограниченный рядом соединений, таких как КЖК, фенолкарбоновые, индолкарбоновые, дикарбоновые, оксикарбоновые кислоты, некоторые аминокислоты и др.), а также отдельные высокоинформативные метаболиты (например янтарная кислота) могут рассматриваться, по нашему мнению, как потенциальные биомаркеры активности, тяжести течения и прогноза при хронических заболеваниях кишечника, ассоциированных с нарушениями микробиоценоза (например язвенного колита или целиакии), а исследование их уровня в динамике, в свою очередь, может служить косвенным методом оценки эффективности препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на микробиоту кишечника и метаболомические процессы (пробиотики, пребиотики, метабиотики, кишечные антисептики и антибиотики).

2. Применение метабиотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) на фоне базисной терапии месалазином у больных язвенным колитом и на фоне безглютеновой диеты у пациентов с целиакией улучшает клиническую симптоматику, метаболомический профиль сыворотки крови, и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая долю бутират-продуцирующих бактерий, играющих значимую роль в снабжении колоноцитов энергией, и нормализуя патологически повышенный уровень янтарной кислоты, связанной с воспалением.

Литература

1. Белобородова, Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях / Н.В. Белобородова // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 4. – С. 42–54.
2. Tremaroli, V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // Nature. – 2012. – Vol. 489, No. 7415. – P. 242–249.
3. Osipov, G.A. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers / G.A. Osipov, N.V. Verkhovtseva // Benef. Microbes. – 2011. – Vol. 2, No. 1. – P. 63–78.

4. DuPont, A.W. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut / A.W. DuPont, H.L. DuPont // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8, No. 9. – P. 523–531.

5. Schicho, R. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by ¹H NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals / R. Schicho [et al.] // J. Proteome Res. – 2012. – Vol. 11, No. 6. – P. 3344–3357.

6. Hisamatsu, T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease / T. Hisamatsu [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 1. – e31131.

7. Sutherland, L.R. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis / L.R. Sutherland [et al.] // Gastroenterology. – 1987. – Jun; 92(6). P. 1894–1898.

8. Орешко, Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Л.С. Орешко. – СПб., 2008. – 44 с.

9. Louis, P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // FEMS Microbiol Lett. – 2009. – 294(1). P. 1–8.

10. Elsdén, S.R. Amino acid utilization patterns in clostridial taxonomy / S.R. Elsdén, M.G. Hilton // Arch Microbiol. – 1979. – Nov;123(2). – P. 137–141.

11. Белобородова, Н.В. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека / Н.В. Белобородова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, вып. 1. – С. 95–105.

12. Jansson, J. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease / J. Jansson [et al.] // PLoS One. – 2009. – Jul 28;4(7). – P. e6386.

13. Qiu, Y. Urinary metabolomic study on colorectal cancer / Y. Qiu [et al.] // J. Proteome Res. – 2010. – Vol. 9, No. 3. – P. 1627–1634.

14. De Cruz, P. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease / P. De Cruz [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2012. – Feb; 18(2). – P. 372–390.

15. De Palma, G. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children / G. De Palma [et al.] // BMC Microbiol. – 2010. – Feb 24;10. – P. 63.

16. Selmer, T. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile*. A novel

- glycyl radical enzyme catalysing the formation of p-cresol / T. Selmer, P.I. Andrei // *Eur J Biochem.* – 2001. – Mar; 268(5). – P. 1363–1372.
17. Lord, R.S. Clinical applications of urinary organic acids. Part I: Detoxification markers / R.S. Lord, J.A. Bralley // *Altern Med Rev.* – 2008. – Sep; 13(3). – P. 205–215.
18. Lord, R.S. Clinical applications of urinary organic acids. Part 2. Dysbiosis markers / R.S. Lord, J.A. Bralley // *Altern Med Rev.* – 2008. – Dec; 13(4). – P. 292–306.
19. Kline, E.L. Metabolite gene regulation of the L-arabinose operon in *Escherichia coli* with indoleacetic acid and other indole derivatives. / E.L. Kline [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1980. – Apr; 77(4). – P. 1768–1772.
20. Yokoyama, M.T. Microbial metabolites of tryptophan in the intestinal tract with special reference to skatole / M.T. Yokoyama, J.R. Carlson // *Am J Clin Nutr.* – 1979. – Jan; 32(1). – P. 173–178.
21. Shiomi, Y. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium / Y. Shiomi [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – Nov; 17(11). – P. 2261–2274.
22. Hwang, I.K. Indole-3-propionic acid attenuates neuronal damage and oxidative stress in the ischemic hippocampus / I.K. Hwang [et al.] // *J Neurosci Res.* – 2009. – Jul; 87(9). – P. 2126–2137.
23. Mandelbaum-Shavit, F. Susceptibility of *Legionella pneumophila* grown extracellularly and in human monocytes to indole-3-propionic acid / F. Mandelbaum-Shavit [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1991. – Dec; 35(12). – P. 2526–2530.
24. Young, S.N. The origin of indoleacetic acid and indolepropionic acid in rat and human cerebrospinal fluid / S.N. Young [et al.] // *J Neurochem.* – 1980. – May; 34(5). – P. 1087–1092.
25. Wikoff, W.R. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites / W.R. Wikoff [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Mar 10; 106(10). – P. 3698–3703.
26. Venugopal, A.A. Risk and prognostic factors among patients with bacteremia due to *Eggerthella lenta* / A.A. Venugopal, S. Szpunar, L.B. Johnson // *Anaerobe.* – 2012. – Aug; 18(4). – P. 475–478.
27. Watanabe, Y. Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces / Y. Watanabe, F. Nagai, M. Morotomi // *Appl Environ Microbiol.* – 2012. – Jan; 78(2). – P. 511–518.
28. Ooi, M. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis / M. Ooi [et al.] // *Inflamm Res.* – 2011. – Sep; 60(9). – P. 831–840.
29. Rotstein, O.D. The Bacteroides by-product succinic acid inhibits neutrophil respiratory burst by reducing intracellular pH / O.D. Rotstein, P.E. Nasmith, S. Grinstein // *Infect Immun.* – 1987. – Apr; 55(4). – P. 864–870.
30. Abdul-Majid, K.B. The effect of the bacterial product, succinic acid, on neutrophil bactericidal activity / K.B. Abdul-Majid, P.A. Kenny, J.J. Finlay-Jones // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 1997. – Feb; 17(2). – P. 79–86.
31. Fukui S., Shimoyama T., Tamura K., Yamamura M., Satomi M. Mucosal blood flow and generation of superoxide in rat experimental colitis induced by succinic acid // *J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, No. 4. – P. 464–471.
32. Ariake, K. Roles of mucosal bacteria and succinic acid in colitis caused by dextran sulfate sodium in mice / K. Ariake [et al.] // *J. Med. Dent. Sci.* – 2000. – Vol. 47, No. 4. – P. 233–241.
33. Tamura, K. Effect of butyrate on colonic mucosa / K. Tamura, M. Yamamura, M. Satomi // *Jpn. J. Parent. Enter. Nutr.* – 1995. – Vol. 17. – P. 481–484.
34. Tannahill, G.M. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α / G.M. Tannahill [et al.] // *Nature.* – 2013. – Apr 11; 496(7444). – P. 238–242.

С.И. Сумкин
Тел.: 543-95-38
e-mail: sitkins@mail.ru

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

В.П. Земляной, Ю.В. Летина, О.В. Шарикова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.P. Zemlyanoy, U.V. Letina, O.V. Sharikova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.П. Земляной, Ю.В. Летина, О.В. Шарикова, 2014

В статье представлены результаты диагностики и лечения острого холецистита у больных с острыми кишечными инфекциями. Выявлены особенности клинической картины, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, приведены результаты оперативного лечения и гистологического исследования желчного пузыря. Установлено, что сочетание двух заболеваний способствует росту диагностических ошибок, увеличению количества деструктивных форм острого холецистита и развитию синдрома взаимоотношения.

Ключевые слова: острый холецистит, инфекционные заболевания, острая кишечная инфекция, традиционная холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия.

The article presents the results of the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in patients with acute intestinal infections. Analyzed the clinical features, laboratory data and imaging studies, the results of surgical treatment and histological examination of the gallbladder. Found that a combination of two diseases contributes to diagnostic errors, increase the amount of destructive forms of acute cholecystitis and the development of mutual burdening syndrome.

Key words: acute cholecystitis, infectious diseases, acute intestinal infection, open cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy.

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, острый холецистит продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре urgentных хирургических заболеваний [1–5]. По данным ряда авторов, из общего количества больных, поступивших в хирургические стационары Санкт-Петербурга в порядке неотложной помощи в 2004 и 2010 гг., наличие острого холецистита выявлено, соответственно, у 19,75% и 20,0% пациентов [6,7]. Существенным фактором, влияющим на клиническое течение острого холецистита, является наличие сопутствующих заболеваний, среди которых особое место занимают острые кишечные инфекции, которые затрудняют своевременную диагностику и осложняют выбор тактики лечения у данной категории пациентов [8–11].

В настоящее время в периодической медицинской литературе проблема диагностики и лечения острого холецистита, возникшего у больных с клинической картиной острых

кишечных инфекций, представлена единичными публикациями, поэтому требует детального рассмотрения.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения острого холецистита у больных с клинической картиной острой кишечной инфекции.

Материал и методы исследования

В основу работы положен анализ историй болезни 65 пациентов с острым холециститом (ОХ), разделенных на 3 группы. 40 пациентов с ОХ находились на стационарном лечении в хирургическом отделении клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 1998–2011 гг. При проведении специфических методов исследования диагноз острой кишечной инфекции подтвержден у 23 больных (1-я основная группа), у 17 пациентов ОХ протекал под «маской» ОКИ (2-я основная группа). В 3 контрольную группу вошли 25 пациентов с ОХ без сопутствующей инфекционной

патологии, пролеченных в хирургических отделениях городской больницы №15. Средний возраст пациентов исследуемых групп составил соответственно $46,9 \pm 18,8$, $52,9 \pm 14,8$ и $56,1 \pm 13,7$ лет. Большинство больных 1-й и 2-й групп, соответственно, 16 (70,0%) и 12 (68,0%) человек – составляли лица женского пола, тогда как в 3-й группе мужчины и женщины встречались в одинаковом количестве наблюдений. Статистически достоверных различий по полу и возрасту среди пациентов исследуемых групп не было ($p > 0,05$).

Для оценки тяжести состояния больных при госпитализации была использована карта оценки тяжести состояния больных с ОХ, включающая 46 факторов риска, каждый из которых оценивался в баллах (Савельев В.С. и соавт., 1995). Для выделения репрезентативных групп по типу инфекционного заболевания использовалась эпидемиологическая классификация Б.Л. Черкасского (1994). Для верификации возбудителей ОКИ использовались результаты специфических (бактериологический,

вирусологический, серологический) методов исследования. Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе StatPlus® Professional Version 2010 for Windows с использованием непараметрических методов с расчетом показателей теста Манна – Уитни, статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от тяжести состояния при госпитализации приведено в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что пациенты, госпитализируемые в инфекционный стационар, поступали в более тяжелом состоянии, чем пациенты контрольной группы, что было связано как с наличием сопутствующей инфекционной патологии, отягощающей общее состояние больного (1-я группа), так и с тяжелым «атипичным» течением ОХ (2-я группа).

Характер жалоб, предъявляемых пациентами при госпитализации, приведен в таблице 2.

Таблица 1

Распределение пациентов исследуемых групп согласно шкале оценки тяжести состояния больных с острым холециститом

Категория тяжести	Сумма баллов	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 25)
I	2–19	–	–	7 (28,0%)
II	20–35	1 (4,4%)*	2 (11,7%)*	13 (52,0%)*
III	36–49	19 (82,6%)*	15 (88,3%)*	5 (20,0%)*
IV	50–59	3 (13%)	–	–
V	60 и более	–	–	–

* – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от характера жалоб, предъявляемых при госпитализации

Жалобы	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 25)
Боли в животе	23 (100,0%)	17 (100,%)	25 (100,0%)
Тошнота	18 (78,3%)	16 (94,1%)	17 (68,0%)
Рвота	18 (78,3%)*	16 (94,1%)*	4 (16,0%)*
Общая слабость	23 (100,0%)	17 (100,0%)	17 (68,0%)
Отсутствие стула	–	–	–
1-кратный жидкий стул	5 (21,7%)*	7 (41,2%)*	–
5-кратный жидкий стул	9 (39,1%)*	8 (47,0%)*	–
Жидкий стул свыше 5 раз в сутки	9 (39,1%)*	2 (11,8%)*	–
Гипертермия, озноб	17 (73,9%)	12 (70,6%)	16 (64,0%)

* – различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Как представлено в таблице 2, все пациенты 1-й и 2-й основных групп поступали с жалобами, характерными для проявления ОКИ. Наличие жидкого стула и болевой абдоминальный синдром разной степени выраженности, общая слабость встречались у всех больных, госпитализируемых в инфекционный стационар. Тошнота и рвота отмечались, соответственно, у 18 (78,3%) и 16 (94,1%) пациентов, гипертермия – у 17 (73,9%) и 12 (70,6%) больных 1-й и 2-й групп. В 3-й контрольной группе жалоб на наличие жидкого стула отмечено не было, тошнота и рвота встречались, соответственно, у 17 (68,0%) и 4 (16,0%) пациентов. Таким образом, наличие жидкого стула, тошноты и многократной рвоты, сопровождаемых выраженным болевым абдоминальным синдромом и гипертермией, послужило причиной госпитализации пациентов двух основных групп в инфекционный стационар с подозрением на наличие ОКИ.

При поступлении в инфекционный стационар всем больным были выполнены лабораторные (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование), инструментальные (фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки

и брюшной полости, электрокардиография) и специфические (бактериологический, серологический) исследования. Результаты лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что повышение уровня лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом было более характерно для больных 1-й и 2-й основных групп. Данный факт, вероятнее всего, связан с усилением синдрома интоксикации сопутствующей ОКИ (1-я группа) и преобладанием деструктивных форм ОХ (2-я группа), развившихся из-за поздней диагностики в связи с атипичными клиническими проявлениями ОХ. Анализ уровня печеночных ферментов не показал существенных различий между группами.

Всем пациентам двух основных групп при поступлении было проведено копрологическое исследование. У всех больных 1-й группы в копрограмме отмечалось повышенное содержание лейкоцитов, при посеве кала верифицированы возбудители ОКИ. У больных 2-й группы по данным копрограммы наличие ОКИ не подтвердилось.

При выполнении УЗИ органов брюшной полости у пациентов выявлены следующие особенности (таблица 4).

Таблица 3

Результаты лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп

Лабораторный показатель	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 25)
Лейкоцитоз	20 (86,9%)*	12 (70,5%)*	16 (64,0%)*
СОЭ	16 (69,6%)*	9 (52,9%)*	4 (16,0%)*
АЛТ	7 (30,4%)	–	5 (20,0%)
АСТ	6 (26,1%)	1 (5,9%)	2 (8,0%)
Общий билирубин	4 (17,4%)	2 (11,8%)	–

* – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов исследуемых групп

УЗ-признаки	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 25)
Наличие конкрементов в желчном пузыре	20 (87,0%)	16 (94,1%)	25 (100,0%)
Утолщение стенки желчного пузыря	18 (78,3%)	15 (88,2%)	18 (72,0%)
Слоистость стенки желчного пузыря	9 (39,1%)	9 (52,9%)	6 (24,0%)
Расширение гепатикохоледоха	5 (21,7%)	3 (17,6%)	3 (12,0%)
Гепатомегалия	8 (34,8%)	5 (29,4%)	6 (24,0%)
Свободная жидкость в брюшной полости	7 (30,4%)*	2 (11,8%)*	1 (4,0%)*

* – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

В основных группах острый холецистит протекал на фоне желчнокаменной болезни у 20 (87,0%) и у 16 (94,1%) больных соответственно, у остальных больных отмечалось наличие острого бескалькулезного холецистита. В контрольной группе наличие желчнокаменной болезни выявлено у всех пациентов. Утолщение стенки желчного пузыря встречалось, соответственно, у 18 (78,3%) и 15 (88,2%) пациентов 1-й и 2-й групп, расширение гепатикохоледоха – у 5 (21,7%) и у 3 (17,6%) больных. Наличие свободной жидкости в брюшной полости выявлено у 7 (30,4%) и у 2 (11,8%) больных двух основных групп. В контрольной группе у 18 (72,0%) пациентов отмечалось утолщение стенок ЖП, слоистость стенки обнаружена у 6 (24,0%) больных. Таким образом, по данным УЗИ у пациентов как двух основных, так и контрольной групп были выявлены прямые и косвенные признаки ОХ. Однако в первой основной группе отмечалось большее количество пациентов с наличием свободной жидкости в брюшной полости, чем во 2-й и контрольной, что, возможно, связано с наличием реактивного выпота при сопутствующем течении ОКИ.

Все пациенты 2-й группы поступали в инфекционный стационар с подозрением на наличие ОКИ, однако в процессе обследования инфекционный диагноз не был подтвержден, в результате исследования выявлено наличие ОХ. Следовательно, у пациентов данной группы ОХ протекал с симптомами, характерными для ряда ОКИ, что послужило поводом к госпитализации их в инфекционный стационар и к затруднению постановки окончательного диагноза.

Одним из важнейших факторов, влияющих на клиническое течение ОХ, является срок от начала заболевания до момента постановки клинического диагноза и начала проведения терапии. В 1-й основной группе диагноз ОХ в первые сутки госпитализации в инфекционный стационар выставлен 8 (34,8%), во 2–3 сутки – 7 (30,4%), в 4–5 сутки – 5 (21,7%) и в 6–7 сутки – 3 (13,1%) больным соответственно. Во 2-й основной группе диагноз ОХ в первые сутки госпитализации в инфекционный стационар выставлен 6 (35,3%), во 2–3 сутки – 5 (29,4%), в 4–5 сутки – 4 (23,5%) и в 6–7 сутки – 2 (11,8%) пациентам соответственно. В 3-й контрольной группе всем больным диагноз ОХ был выставлен в первые сутки госпитализации. Возможно, подобный временной разброс от момента поступления в стационар до постановки клинического диагноза в основных группах был связан с возникновением диагностических трудностей, обусловленных тем, что либо яркая

клиническая картина ОКИ маскировала признаки имеющегося ОХ (1-я группа), либо ОХ протекал с клиническими симптомами, характерными для ОКИ (2-я группа).

Все больные двух основных групп были подвергнуты оперативному лечению. Учитывая тяжесть состояния и длительные сроки от начала хирургического заболевания, холецистэктомия традиционным доступом была выполнена, соответственно, 12 (52,8%) и 8 (47,1%) пациентам 1-й и 2-й групп. Попытка выполнения лапароскопической холецистэктомии была предпринята, соответственно, 6 (26,1%) и 5 (29,4%) больным, однако в связи с наличием распространенного перитонита и выраженных деструктивных изменений в желчном пузыре произведена конверсия доступа. Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена, соответственно, 5 (21,7%) и 4 (23,5%) пациентам 1-й и 2-й групп. У 11 (44,0%) пациентов контрольной группы приступ острого холецистита был купирован на фоне проведения консервативной терапии. Лапароскопическая и традиционная холецистэктомия выполнена, соответственно, 10 (40,0%) и 4 (16,0%) пациентам данной группы.

Всем прооперированным больным двух основных и контрольной групп был выполнен бактериологический анализ желчи с посевом. В результате у пациентов 1-й основной группы в 4 наблюдениях был получен рост *Shigella Flexneri* 3a, в 5 наблюдениях – *Salmonella Give* группы «Е», в 4 наблюдениях –

Salmonella Branderburg группы «В» и в 5 наблюдениях – *Salmonella Enteridis* группы «D». Это позволяет предположить, что у данных пациентов возбудитель кишечной инфекции послужил причиной развития вторичного острого холецистита.

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от гистологического исследования удаленного желчного пузыря в соответствии с классификацией В.С. Савельева (2005) приведена в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что у пациентов двух основных групп преобладала гангренозная форма ОХ, осложненная перитонитом, тогда как среди больных контрольной группы – неосложненные катаральная и флегмонозная формы ОХ. Вероятнее всего, причиной такого распределения послужила поздняя постановка клинического диагноза у пациентов основных групп, связанная с наличием сопутствующей ОКИ (1-я группа) и с атипичным течением ОХ, протекавшим под «маской» ОКИ (2-я группа).

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от результатов гистологического исследования желчного пузыря

Форма острого холецистита	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 25)
Неосложненный:			
1) катаральный	–	–	3 (12,0%)
2) флегмонозный	5 (21,7%)*	3 (17,6%)*	5 (20,0%)*
3) гангренозный	–	–	2 (2,0%)
Осложненный:			
1) катаральный:	–	–	–
2) флегмонозный:			
– околопузырный инфильтрат	2 (8,7%)	2 (11,8%)	2 (2,0%)
– перитонит	5 (21,7%)	4 (23,5%)	–
3) гангренозный:			
– околопузырный инфильтрат	2 (8,7%)	2 (11,8%)	1 (1,0%)
– перитонит	9 (39,1%)	6 (35,3%)	1 (1,0%)

* – различия статистически достоверны (p<0,05).

Средняя продолжительность стационарного лечения в 1-й основной группе составила 24,0±10,0 суток, во 2-й основной группе 22,0±7,0 в контрольной группе 11,0±5,0 суток. Послеоперационные осложнения не встречались ни у одного больного.

Выводы

1. Острая кишечная инфекция может являться причиной развития вторичного острого холецистита.

2. Клинические проявления острой кишечной инфекции нередко маскируют симптомы острого холецистита и приводят к возникновению трудностей в диагностике.

3. Острый холецистит может имитировать клиническую картину острой кишечной инфекции, что способствует возникновению диагностических ошибок, увеличению сроков постановки клинического диагноза и начала проведения терапии.

4. Развитие острого холецистита на фоне острой кишечной инфекции сопровождается более тяжелым течением заболевания за счет развития синдрома взаимоотношения.

5. Острый холецистит, развившийся на фоне острой кишечной инфекции, морфологически проявляется большим числом деструктивных форм со стороны желчного пузыря.

Литература

1. *Иоскевич, Н.Н.* Практическое руководство по клинической хирургии: Болезни пищеварительного тракта, брюшной стенки и брюшины /

Н.Н. Иоскевич ; под ред. П.В. Гарелика // Мн. : Вышэйшая школа, 2001. – 685 с.

2. *Коваленко, А.А.* Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении / А.А. Коваленко, Ю.Е. Веселов, Л.А. Левин [и др.] // Вестн. СПб. ун-та. – 2007. – Сер. 11, вып. 3. – С. 80–95.

3. *Майстренко, Н.А.* Неотложная абдоминальная хирургия : практикум / Н.А. Майстренко, К.Н. Мовчан, В.Г. Волков. – СПб. : Питер, 2002. – 304 с.

4. *Муравьев, К.А.* Причины летальных исходов от болезней органов пищеварения в стационарах хирургического профиля в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае в динамике за 10 лет [Электронный ресурс] / К.А. Муравьев, Д.Н. Сергеев // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011. – № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/318/30/>.

5. *Синенченко, Г.И.* Хирургия острого живота. Руководство. Второе издание / // Г.И. Синенченко, А.А. Курыгин, С.Ф. Багненко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 512 с.

6. *Пешехонов, С.И.* Стратегия совершенствования оказания неотложной эндовидеохирургической помощи в условиях многопрофильного стационара : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Пешехонов Сергей Игоревич. – СПб., 2009. – 24 с.

7. *Борисов, А.Е.* Тактические подходы при острых хирургических заболеваниях живота

и груди / А.Е. Борисов, В.П. Акимов. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 388 с.

8. Горелик, С.Г. Влияние полиморбидности на диагностику, тактику лечения и исход заболевания в абдоминальной хирургии у лиц старческого возраста / С.Г. Горелик // Фундам. исследования. – 2011. – № 10. – С. 283–287.

9. Merchant, S.S. Staphylococcus aureus cholecystitis: a report of three cases with review of

the literature / S.S. Merchant, R. Falsey // Yale J. Biol. Med. – Vol. 75. – Pp. 285–291.

10. Stoffregen, W.C. Escherichia coli O157:H7 in the gallbladders of experimentally infected calves / W.C. Stoffregen, J.F.L. Pohlenz, E.A. Dean-Nystrom // J. Vet. Diagn. Invest. – 2004. – No. 16. – Pp. 79–83.

11. Udayakumar, D. Campylobacter cholecystitis / D. Udayakumar, M. Sanaullah // Int. J. Med. Sci. – 2009. – No. 6. – Pp. 374–375.

О.В. Шарикова

Тел.: +7(905)-206-87-31

e-mail: rash-hsar@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПОРНЫХ СТРУКТУР ШЕИ ПРИ ИНТУБАЦИИ В СТАЦИОНАРЕ

В.А. Корякина, Е.С. Мишин

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

CHARACTERISTICS OF INJURIES THE SOFT TISSUE AND SUPPORTING STRUCTURES OF THE NECK DURING INTUBATION IN HOSPITAL

V.A. Koriakina, E.S. Mishin

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.А. Корякина, Е.С. Мишин, 2014

Исследованы повреждения шеи в 40 случаях смерти лиц, которым до наступления смерти врачами стационаров проводилась интубация трахеи, в том числе в 20 случаях на фоне предшествовавшей тупой травмы шеи. Более чем в половине случаев при интубации трахеи установлены повреждения мягких тканей и опорных структур шеи (подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи), определен их характер, локализация и дифференциально-диагностические признаки.

Ключевые слова: интубация трахеи, кровоизлияния в мягкие ткани, повреждения хрящей гортани, трахеи, подъязычной кости.

Investigated neck injuries in 40 cases of death of persons who was performed intubation of trachea in hospital before death, including 20 cases on preceding background blunt trauma of the neck. More than half of the cases intubation was installed damage of the soft tissue and supporting structures of the neck (the hyoid bones, cartilages of the larynx and trachea), defined their character, localization and differential diagnostic signs.

Key words: tracheal intubation, soft tissue injuries, fractures of the cartilages of the larynx, trachea, the hyoid bone.

Введение

В практике судебно-медицинских экспертов нередко встречаются повреждения шеи от действия тупых объектов, которыми могут быть тупые жесткие предметы, тупые гибкие предметы (петли) и части тела человека (руки, ноги) по механизму удара, давления или трения-скольжения. Одним из важных признаков тупой травмы шеи являются повреждения ее опорных структур в виде переломов подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи и разрывов соединений. Однако при секционном исследовании можно установить лишь полные переломы больших рогов подъязычной кости (ПК), разрывы соединений их с телом кости, полные переломы верхних рогов щитовидного хряща (ЩХ), в редких случаях – переломы пластинок щитовидного хряща и дуги перстневидного хряща (ПХ). Такие повреждения как надломы и трещины, а также надрывы соединений, по нашим данным, не обнаруживаются даже при рентгенологическом исследовании [1–5]. Наиболее эффективным методом диагностики

этих повреждений в настоящее время является метод стереомикроскопического исследования скелетированных объектов ПК, ЩХ, хрящей гортани и трахеи (ХТ), разработанный Е.С. Мишиным и внедренный в практику ряда экспертных учреждений России и зарубежных стран. Травма шеи может возникать не только при непосредственном, прямом действии травмирующей силы в область шеи, повреждения шеи могут также образовываться при воздействии тупых объектов на другие части тела вследствие запредельного отклонения головы кпереди или кзади (падение с высоты, автотравма в салоне автомобиля и др. [6–7]). При проведении интубации трахеи введение интубационной трубки с проводником в просвет дыхательных путей сопровождается воздействием рук врача на шею пациента в переднем отделе с одновременным разгибанием шеи. В литературе встречаются сведения о повреждении перепончатой части трахеи, слизистой оболочки гортани и глотки от грубого введения интубационной трубки с проводником или избыточного раздувания

манжетки [8–10], данных о возможности повреждения опорных структур шеи (подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи) при интубации практически нет. В экспертной практике возникают особые сложности при судебно-медицинском исследовании трупов с повреждениями шеи, когда до наступления смерти проводилась интубация трахеи, ввиду отсутствия сведений о повреждениях подъязычной кости хрящей гортани и трахеи (в том числе их характера и механизмов образования применительно к задачам судебно-медицинской практики) в результате интубации.

Цель исследования: установить наличие и характер повреждений мягких тканей и опорных структур шеи, возникших вследствие интубации трахеи, проводимой врачами стационаров, у лиц с закрытой тупой травмой шеи и без внешнего травматического воздействия на шею. Выявить дифференциальные признаки повреждений, причиненных в результате интубации и травмы шеи.

Материалы и методы

Проведено исследование 60 подъязычно-гортанно-трахеальных комплексов (ПГТК), изъятых от 40 трупов лиц, которым до наступления смерти в рамках оказания медицинской помощи проводилась интубация трахеи в стационаре, и 20 трупов лиц без оказания медицинской помощи. В первую группу вошли 20 случаев смерти лиц без предварительного внешнего травмирующего воздействия на шею, интубированных врачами стационаров. Вторую группу составили 20 случаев проведения интубации в стационаре у лиц с закрытой тупой травмой шеи. В контрольную группу включили 20 случаев смерти лиц без травмы шеи и оказания медицинской помощи. Диагностика повреждений шеи во всех случаях проводилась в процессе модифицированного секционного метода исследования шеи трупа [11] и последующего дополнительного медико-криминалистического исследования ПГТК по методике, включавшей стереомикроскопическое исследование скелетированных объектов подъязычной кости (ПК), щитовидного хряща (ЩХ), перстневидного хряща (ПХ) и хрящей трахеи (ХТ) (Мишин Е.С., 1992). Алгоритм исследования включает: фиксацию ПГТК в 1–2% растворе формальдегида с последующей промывкой в воде; препаровку мягких тканей с разделением комплекса на объекты и отслойкой надкостницы с ПК, надхрящницы с хрящей

гортани и трахеи; стереомикроскопическое исследование скелетированных объектов (МБС-10, увеличение 4,8–32); фрактологическое исследование (установление вида, локализации повреждений, изучение их формы, краев, излома, выявление морфологических признаков, характеризующих разрушение вследствие растяжения или сжатия); графическое изображение повреждений и их морфологических признаков на схемах; векторно-графический анализ. Для статистической обработки использовались непараметрические методы в пакете Statistica 7,0 for Windows, достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди умерших были 41 мужчина (68%), 19 женщин (32%) в возрасте от 20 до 96 лет. В 15 случаях интубация была выполнена для респираторной поддержки и проведения ИВЛ, в 20 случаях для эндотрахеального наркоза в процессе операции, в 5 случаях интубация дополнительно в последующем использовалась для проведения ИВЛ после оперативного пособия. Длительность госпитализации в первой группе составила от 0 до 48 суток, в 65% случаев смерть наступила более чем через 7 суток с момента оказания медицинской помощи. Во второй группе время госпитализации было от 0 до 23 суток, в 30% случаев – 7 и более суток.

Причинами смерти лиц в первой группе, по данным судебно-медицинских исследований трупов, были: заболевания (15 сл.); отравление барбитуратами (1 сл.); ожоги 4 (сл.). Во второй группе были установлены следующие причины смерти: открытая черепно-мозговая травма с тяжелым ушибом, разрушением вещества головного мозга или отеком головного мозга (13 сл.), травма груди и живота, осложнившаяся кровопотерей (3 сл.), постгипоксическая энцефалопатия (1 сл.), переломы плечевой и бедренной костей осложнившиеся развитием жировой эмболии, кровопотерей и шоком (2 сл.), заболевание (1 сл.). Повреждения шеи во второй группе образовались при: падении с высоты (2 сл.), повешении (1 сл.), падении на плоскости (5 сл.), падении с лестницы (1 сл.), автотравме в результате столкновения с транспортным средством (4 сл.), в драке (7 сл.). Причинами смерти лиц из контрольной группы стали: заболевания (7 сл.), различные травмы головы груди и живота исключая область шеи (12 сл.), инородное тело гортани с развитием асфиксии (1 сл.).

При медико-криминалистическом исследовании изъятых органокомплексов шеи в первой группе в 16 случаях (80%) обнаружены очаговые кровоизлияния в мягких тканях. В 14 случаях (70%) выявлены 48 повреждений опорных структур шеи в виде полных переломов, надломов, трещин, подъязычной кости, хрящей гортани, трахеи и надрывов соединений больших рогов с телом ПК (табл. 1). Изолированные повреждения одного из элементов органокомплекса встретились в 3 случаях (21,5%), сочетанные повреждения 2-х (6 сл.), 3-х (4 сл.) или 4-х элементов (1 сл.) органокомплекса в 11 случаях (78,5%). Травма ПК установлена в 8 случаях, обнаружено 13 повреждений, среди которых наиболее часто встречались надломы больших рогов (9), редко – надрывы соединений больших рогов с телом (2) и полные переломы больших рогов (2). Травматические изменения ЩХ выявлены в 9 случаях, наблюдались 15 повреждений в виде надломов нижних (6) и верхних (2) рогов, трещин верхних рогов (2) и пластинок (2) и полных переломов верхних рогов и пластинок (3). Повреждения ПХ были в 8 случаях, установлено 9 повреждений, среди которых диагностированы трещины пластинки

(1) и дуги (4), надломы пластинки (3) и дуги (1). Повреждения трахеи обнаружены в 6 случаях, выявлено 11 повреждений, представленных трещинами 2–5-го полуколец (6), и переломами 1–4-го полуколец трахеи (5).

Во второй группе в 12 случаях (60%) были выявлены кровоизлияния в мягких тканях шеи, в одном случае кроме кровоизлияний диагностировали разрыв всех слоев гортаноглотки, проникающий в мышцы шеи в проекции перстнещитовидной связки, в одном случае установлен сквозной разрыв трахеи в проекции 4–5 полуколец трахеи слева. В 16 случаях (80%) обнаружены 103 повреждения опорных структур шеи в виде полных переломов, надломов, трещин, подъязычной кости, хрящей гортани, трахеи и надрывов соединений больших рогов с телом ПК (табл. 2). Изолированные повреждения одного из элементов органокомплекса встретились в 5 случаях (31%), сочетанные повреждения 2-х (3), 3-х (6.) или 4-х элементов (2) органокомплекса в 11 случаях (69%). Травма ПК установлена в 11 случаях, обнаружено 22 повреждения, среди которых преобладали надрывы (11) соединений больших рогов с телом ПК, также выявлен один полный раз-

Таблица 1

Виды и локализация повреждений ПГТК в результате интубации

Вид повреждения	ПК	ЩХ	ПХ	ХТ	Итого
Переломы	2	3	–	5	10 (21%) p = 0,1
Надломы	9	8	4	–	21 (44%) p = 0,01
Трещины	–	4	5	6	15 (31%) p = 0,04
Надрывы соединений больших рогов с телом ПК	2	–	–	–	2 (4%) p = 0,04
Всего	13 (8 сл.)	15 (9 сл.)	9 (8 сл.)	11 (6 сл.)	48

Таблица 2

Виды и локализация повреждений ПГТК в результате интубации на фоне закрытой тупой травмы шеи

Вид повреждения	ПК	ЩХ	ПХ	ХТ	Итого
Переломы	5	6	3	1	15 (14,5%) p = 0,1
Надломы	5	11	8	–	24 (23,0%) p = 0,01
Трещины	–	24	18	9	51 (50,0%) p = 0,04
Надрывы, (разрывы) соединений больших рогов с телом ПК	11 (1)	–	–	–	12 (11,6%) p = 0,04
Разрывы надхрящницы	–	1	–	–	1 (0,9%)
Всего	22 (11 сл.)	42 (12 сл.)	29 (9 сл.)	10 (5 сл.)	103

рыв вышеуказанного сочленения (1), реже наблюдались надломы (5) и переломы (5) больших рогов ПК. Повреждения ЩХ выявлены в 12 случаях, встретилось 42 повреждения, в виде трещин верхних (17) и нижних (2) рогов и пластинок (5), надломов верхних рогов и пластинок (11), переломов верхних рогов (5) и пластинок (1), одного разрыва надхрящницы левого верхнего рога. Повреждения ПХ были в 9 случаях, установлено 29 повреждений, которые представлены трещинами дуги (16) и пластинки (2), надломами дуги и пластинки (8), переломами дуги (3). Повреждения трахеи обнаружены в 5 случаях, выявлено 10 повреждений, среди которых диагностированы трещины 1–5-го полуколец трахеи (9) и в одном случае перелом 4-го полукольца слева.

При медико-криминалистическом исследовании органокомплексов шеи в контрольной группе травматических изменений мягких тканей и опорных структур шеи не выявлено.

В первой группе, когда интубация выполнялась у лиц без предшествующего травмирующего воздействия на шею, все повреждения причинены в результате проведения интубации трахеи. В 80% случаев выявлены кровоизлияния в мягких тканях шеи и в 70% случаев установлены 48 повреждений опорных структур шеи (в сравнении с контрольной группой результаты достоверны с точностью $p = 0,001$, точный критерий Фишера). Изолированные повреждения одного из элементов органокомплекса встретились в 21,5% случаев, сочетанные повреждения 2, 3 и 4-х элементов органокомплекса – в 78,5%. Повреждения различных элементов подъязычно-гортанно-трахеального комплекса наиболее часто были представлены надломами (44%), реже трещинами (31%), переломами (21%). В 2-х случаях (4%) обнаружены надрывы соединений больших рогов и тела ПК. Во второй группе, когда интубация выполнялась у лиц с закрытой тупой травмой шеи, в 60% случаев выявлены кровоизлияния в мягких тканях шеи, в том числе в 2-х случаях кроме кровоизлияний диагностировали разрыв всех слоев гортаноглотки, проникающий в мышцы шеи в проекции перстнециговидной связки, и сквозной разрыв трахеи в проекции 4–5 полуколец трахеи слева. В 80% случаев установлены 103 повреждения подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи. Изолированные повреждения одного из элементов органокомплекса встретились в 31% случаев, сочетанные повреждения 2, 3 и 4-х элементов органокомплекса – в 69%. Повреждения под-

язычно-гортанно-трахеального комплекса были в виде трещин (50%), реже – надломов (23%), надрывов соединений больших рогов с телом ПК (11,6%) и переломов элементов ПГТК (14,5%). Установлены достоверно значимые различия ($p = 0,02$) по объему повреждений опорных структур шеи в сравниваемых группах (рис.).



Количество повреждений мягких тканей и опорных структур шеи при интубации и закрытой тупой травме шеи (в абс. числах).

Разрывы гортаноглотки и трахеи, с учетом их характера и локализации, причинены непосредственно при интубации от действия конца интубационной трубки или проводника и не связаны с внешним травматическим воздействием в переднюю область шеи. Выявлены достоверно значимые различия по количеству надломов, трещин элементов ПГТК и надрывов соединений больших рогов с телом ПК. В первой группе в результате интубации в два раза чаще возникали надломы, чем во второй группе ($p = 0,01$). Во второй группе, по сравнению с первой, в три раза чаще происходили надрывы соединений больших рогов с телом ПК ($p = 0,04$). Трещины во второй группе встретились в 50%, в сравнении с 31% в первой группе ($p = 0,04$). Достоверно значимых различий среди частоты образования переломов в сравниваемых группах не установлено. В первой группе переломы отмечены в 21% случаев, во второй в 14,5% случаев ($p = 0,1$). Среди изолированных и сочетанных повреждений достоверно значимых различий в сравниваемых группах не было ($p = 0,1$).

Таким образом, при интубации образуются повреждения мягких тканей шеи, подъязычной кости и опорных структур гортани и трахеи, которые в совокупности характеризуют закрытую тупую травму шеи. Определение их характера, локализации и механизма образования позволит судебно-медицинским экспертам проводить дифференциальную диагностику повреждений, возникших при внешнем травматическом воздействии тупых объектов в область

шеи и манипуляций врача при интубации, что повысит объективность и качество экспертиз. Для дифференциальной диагностики повреждений возникших вследствие интубации трахеи и повреждений от действия тупых объектов в область шеи, в случаях проведения интубации у лиц на фоне тупой травмы шеи недостаточно информативных признаков о характере, количестве и локализации повреждений подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи. Необходимо проводить комплексную оценку наружных повреждений шеи, повреждений опорных структур, установить по морфологическим признакам механизм образования каждого, с последующим векторно-графическим анализом.

Выводы

При производстве интубации в стационаре более чем в 70% случаев причиняются повреждения шеи в виде кровоизлияний в мягких тканях, изолированных и сочетанных переломов подъязычной кости, хрящей гортани и трахеи.

Среди повреждений подъязычно-гортанно-трахеального комплекса в результате интубации чаще образуются надломы, реже – трещины, переломы, надрывы соединений больших рогов с телом подъязычной кости.

Учитывая локализацию, характер и механизм образования повреждений мягких тканей и опорных структур шеи, возникших при интубации трахеи, только на основе комплексной оценки наружных повреждений и переломов ПГТК с результатами векторно-графического анализа можно дифференцировать повреждения, причиненные вследствие интубации и внешнего воздействия на шею тупых травмирующих объектов по механизму давления или удара.

Литература

1. *Мишин, Е.С.* Особенности повреждений хилоидео-ларинго-трахеального комплекса и методы их обнаружения при давлении петель // Матер. III Всероссийского съезда судебных медиков. Часть II. – Саратов, 1992. – С. 320–323.

2. *Mishin, E.* Lesions of hyoideum bone, larynx and trachea cartilages in loop strangulation and their diagnostics // *Medicina Legalis Baltica.* – 1997. – V. 8. – P. 45–48.

3. *Mishin, E.* Method for diagnosis of the Lesions of the Sublingual Bone, Larynx and Tracheal Cartilages in Closed Blunt Trauma to the Neck // *International Association of Forensic Sciences. 15th Triennial Meeting Los Angeles, California.* – 1999. – P. 163.

4. *Подпорошова, Е.Э.* Судебно-медицинская экспертиза удушений руками : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 20 с.

5. *Праводелова, А.О.* Судебно-медицинская характеристика и оценка повреждений шеи от ударов тупыми объектами : дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – С. 80–86.

6. *Павлова, Г. В.* Морфологическая характеристика и судебно-медицинская оценка повреждений шеи при падении с высоты : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 16 с.

7. *Сравнительная характеристика повреждений шеи у водителей и пассажиров переднего сидения, погибших в ДТП / Е.А. Шулакова // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы трупа. Труды Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию Санкт-Петербургского ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» / под ред. В.А. Клевно, В.Д. Исакова. – СПб., 2008.*

8. *Зенгер, В.Г.* Повреждения гортани и трахеи / В.Г. Зенгер, А.Н. Наседкин. – М. : Медицина, 1991. – 221 с.

9. *Ятрогенні ушкодження трахеї / М.Б. Гуля, И.П. Радчук, И.И. Лесной [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 4. – С. 5964.*

10. *Царенко, С.В.* Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. – М. : Медицина, 2004.

11. *Мишин, Е.С.* Методика исследования трупа в случаях смерти от странгуляционной асфиксии // *Суд.-мед. эксперт.* – 1998. – № 1. – С. 46–47.

В.А. Корякина

Тел.: 8(812)544-80-16

e-mail: chloramine@yandex.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ МОНИТОРИНГА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

М.Н. Зенина¹, А.В. Козлов², С.С. Бессмельцев¹, Н.Ю. Черныш²

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ADDITIONAL LABORATORY MARKERS FOR MONITORING IRON DEFICIENCY

M.N. Zenina¹, A.V. Kozlov², S.S. Bessmeltsev¹, N.Y. Chernysh²

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology Federal Agency of Medicine and Biology, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Железодефицитные анемии – наиболее часто встречающаяся группа анемий, обусловленных нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме. В статье анализируются изменения эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов при железодефицитной анемии разной степени тяжести. Дана оценка возможностей использования классических (концентрация гемоглобина – Hb, количество эритроцитов – RBC, средний объем эритроцита – MCV, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците – MCH, ширины распределения эритроцитов по объему – RDW), интегральных (объем-гемоглобиновый фактор – VHf, фактор распределения гемоглобина от объема – VHDWf) эритроцитарных и ретикулоцитарных (содержание ретикулоцитов в % – RET%, абсолютное количество ретикулоцитов – RET#, скорректированный счет ретикулоцитов – CRC, индекс продукции ретикулоцитов – IPR, время созревания ретикулоцитов – RMT, индекс созревания ретикулоцитов – IRF) показателей в определении характера анемии и регенераторных способностей костного мозга.

Ключевые слова: железодефицитные анемии, гемоглобин, средний объем эритроцита, объем-гемоглобиновый фактор, абсолютное количество ретикулоцитов, индекс созревания ретикулоцитов.

Iron deficiency anemia – the most common group of anemias. This anemia is caused by impaired synthesis of hemoglobin. Iron level is reduced. Erythrocyte and reticulocyte indices vary with iron deficiency anemia. Classic (Hemoglobin – Hb, Red Blood Cell – RBC, Mean Corpuscular Volume – MCV, Mean Corpuscular Hemoglobin – MCH, Red Cell Distribution Width – RDW), integral (Volume-Hemoglobin Factor – VHf, Volume-Hemoglobin/Distribution Factor – VHDWf) indicators of erythrocytes and reticulocytes (Percentage of Reticulocytes – RET%, Reticulocyte counts – RET#, Reticulocyte Production Index – IPR, Reticulocyte Maturation Time – RMT, Immature Reticulocyte Fraction – IRF) are evaluated to determine the character of anemia and reduction ability of the bone marrow.

Key words: iron deficiency anemia, hemoglobin, red blood cell, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, red cell distribution width, volume-hemoglobin factor, volume-hemoglobin/distribution factor, percentage of reticulocytes, reticulocyte counts, reticulocyte production index, reticulocyte maturation time, immature reticulocyte fraction.

Введение

Железодефицитные анемии (ЖДА) – группа анемий, обусловленных нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме [1]. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1998) позволяют осознать масштабность проблемы дефицита железа (ДЖ): в мире 1,8 млрд человек страдают железодефицитной анемией (ЖДА)

и 3,6 млрд – железодефицитным состоянием (ЖДС). В структуре всех анемий удельный вес железодефицитной анемии у взрослых достигает 80%.

Критериями, рекомендованными экспертами ВОЗ для диагностики анемий у женщин, являются число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, концентрация гемоглобина < 120 г/л, гематокрит < 36% [2]. В зависимости от выраженно-

сти снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии: легкая – уровень гемоглобина 110–91 г/л; средняя – гемоглобин в пределах 90–71 г/л; тяжелая – уровень гемоглобина менее 70 г/л. Уровень гемоглобина менее 65 г/л считается опасным для жизни [3].

При классификации нарушений эритроцитов при анемиях используют два подхода: морфологический, основанный на эритроцитарных показателях и разделяющий анемию на микро-, нормо- и макроцитарные [4], и физиологический, базирующийся на данных о количестве ретикулоцитов [5]. С появлением в лабораторной диагностике гематологических анализаторов получила широкое распространение измененная морфологическая классификация (Wintrobe, 1981) [6] основанная на эритроцитарных индексах автоматизированного анализа крови. Однако эта классификация фиксирует изменения эритроцитов без учета физиологической основы процесса. В 1982 г. J.D. Bessman с соавторами рекомендовали классификацию анемий, основанную на сочетании MCV (среднего объема эритроцитов) и RDW (ширины распределения эритроцитов по объему) [7]. В 2007 г. Ramon Simon-Lopez [8] предложил интегральные показатели – объем-гемоглобиновый фактор VHf и фактор распределения гемоглобина от объема VHDWf, одновременно учитывающие значения Hb, MCV и RDW.

При оценке физиологических механизмов развития анемии оценивают характер продуцирования эритроцитов костным мозгом и сохранности регенераторных функций кроветворной системы по содержанию ретикулоцитов в периферической крови. Рекомендации по интерпретации изменений ретикулоцитов при различных типах анемий были опубликованы в Руководстве Европейской гематологической школы 2006 г. [9].

Цель исследования: провести оценку аналитических характеристик статистических показателей эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов и выяснить их значимость у пациентов с железодефицитной анемией разной степени тяжести.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лабораторных исследований 58 женщин, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» с диагнозом железодефицитная анемия (ЖДА)

в возрасте от 17 до 38 лет. В зависимости от степени тяжести анемии, было выделено 3 группы, сопоставимых по возрасту и основным гематологическим и биохимическим показателям, характерным для ЖДА. Первую группу составили 20 женщин с легкой степенью тяжести анемии, 2-ю – 17 женщин со средней тяжестью и 3-ю – 17 с тяжелой формой анемии. Контрольную группу, сравнимую по возрасту, составили 30 женщин без признаков анемии.

Материалом исследования служили образцы капиллярной крови пациентов с K_2 -ЭДТА в качестве антикоагулянта (система Microvette, Sarstedt, Германия). Определяли следующие эритроцитарные параметры (анализатор Sysmex KX 21-N): концентрацию гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC), эритроцитарные индексы – средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH), ширину распределения эритроцитов по объему (RDW). Величину объем-гемоглобинового фактора (VHf) и фактора распределения гемоглобина от объема (VHDWf) вычисляли по формулам:

$$VHf = (MCV \times Hb) / 100 \text{ и} \\ VHDWf = (MCV \times Hb) / (RDW \times 10) [10].$$

Ретикулоциты окрашивали красителем бриллиантовым крезоловым синим [11]. Ретикулоцитарные параметры изучали аппаратно-программным комплексом «ВидеоТест-Морфология» («ВидеоТест», СПб). Эта система позволяет в автоматическом режиме проводить выделение, измерение основных параметров, классифицировать клетки крови по степени зрелости (эритроциты и ретикулоциты) и рассчитывать значение следующих ретикулоцитарных параметров: RET% (содержание %), RET# (абсолютное количество), CRC (скорректированный счет), IPR (индекс продукции ретикулоцитов), RMT (время созревания) [12], IRF (Immature Reticulocyte Fraction – индекс созревания, т.е. фракция, объединяющая ретикулоциты со средним и с высоким содержанием РНК) [13]. Скорректированный счет ретикулоцитов (CRC) рассчитывается по формуле:

$$CRC = RET (\%) \times Hct / 0,45,$$

где RET – содержание ретикулоцитов (%); Hct – гематокрит (л/л); 0,45 – гематокрит при нормальных показателях крови.

Индекс продукции ретикулоцитов (IPR) рассчитывается по формуле: $IPR = RET\% \times Hct / (0,45 \times \text{время созревания RET}) [14].$

Статистическую обработку проводили с применением непараметрических критериев с использованием программы STATISTICA (StatSoft Russia). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Аналитические характеристики тестов были проанализированы с использованием ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic), позволяющего построить зависимость вероятности правильно классифицированных положительных примеров от неверно классифицированных отрицательных примеров. ROC-анализ проводили с использованием программы MedCalc (MedCalc Software, Belgium).

Результаты и их обсуждение

На первом этапе в 3 группах пациенток с ЖДА и в контрольной группе были проанализированы эритроцитарные показатели. На рисунках 1–7 представлены данные по группам: контрольная группа и пациенты 1, 2 и 3-й группы, разделенные в соответствии со степенью тяжести заболевания (условные обозначения одинаковы для всех рисунков в статье).

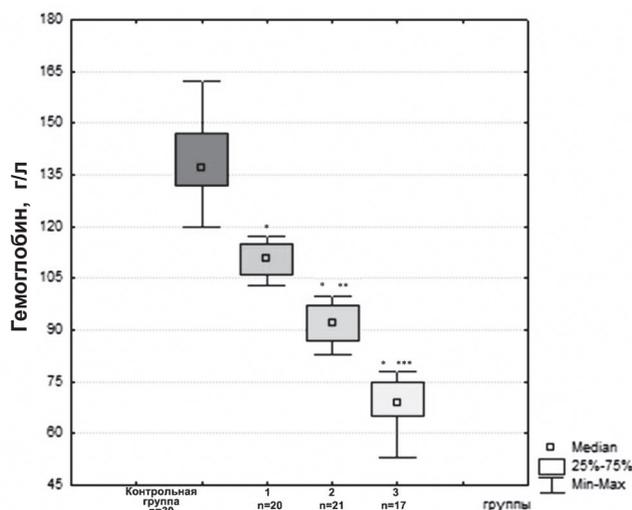


Рис. 1. Концентрация гемоглобина (Hb г/л) в исследуемых группах

Условные обозначения:

По оси ординат: исследуемые параметры.

По оси абсцисс: контрольная группа;

группа пациентов: 1 – с легкой; 2 – со средней;

3 – с тяжелой степенью тяжести ЖДА.

Диаграмма размаха: Mediana – медиана значений, квартильный размах (25% – 75% процентиля), Min-Max – минимальные-максимальные значения.

* – достоверные различия по сравнению

с контрольной группой ($p < 0,05$);

** – достоверные различия 2-й группы

по сравнению с 1-й ($p < 0,05$);

*** – достоверные различия 3-й группы

по сравнению со 2-й ($p < 0,05$)

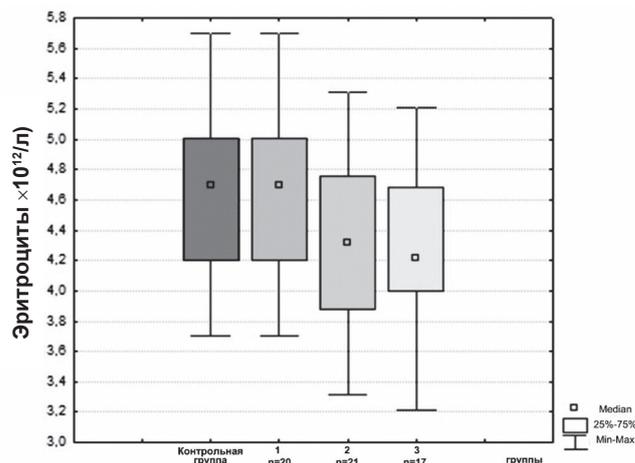


Рис. 2. Количество эритроцитов ($RBC \times 10^{12}/л$)

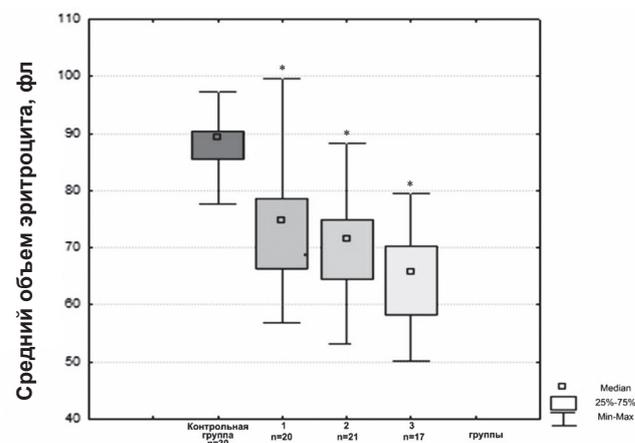


Рис. 3. Средний объем эритроцита (MCV, фл)

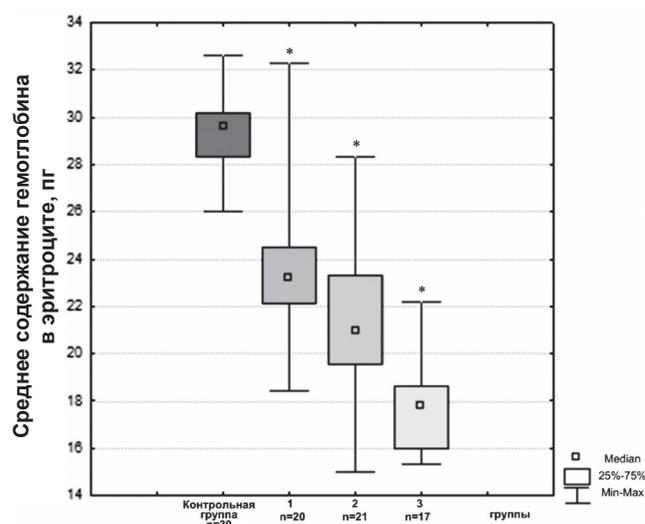


Рис. 4. Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH, пг)

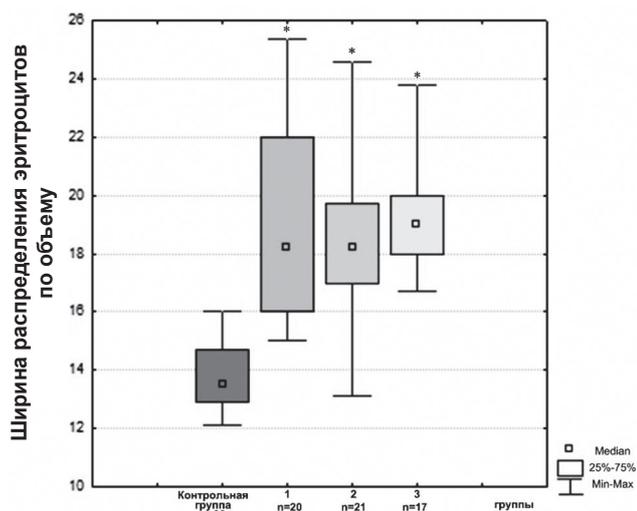


Рис. 5. Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW %)

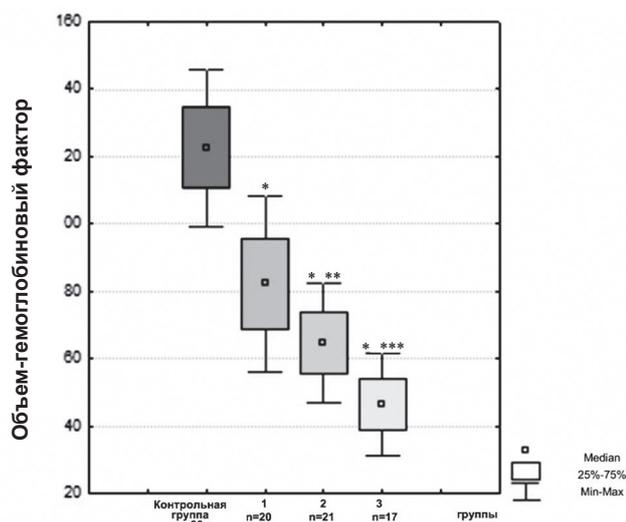


Рис. 6. Объем-гемоглобиновый фактор (VHf -volume-hemoglobin factor)

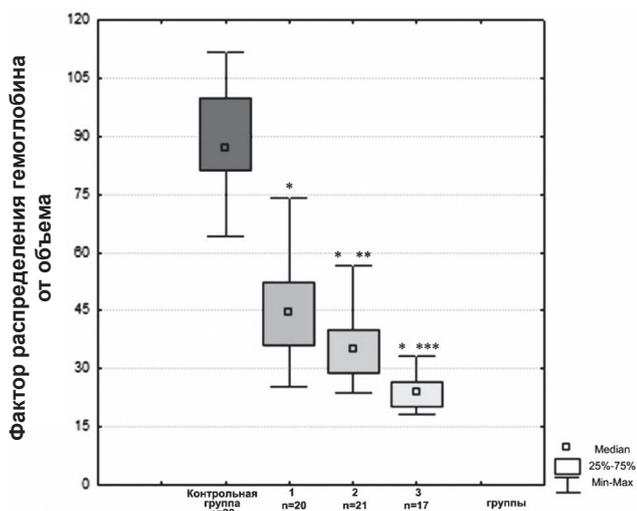


Рис. 7. Фактор распределения гемоглобина от объема (VHDWf volume-hemoglobin/distribution factor)

Приведенные данные указывают на то, что у пациентов с ЖДА гематологические параметры претерпевают изменения в зависимости от степени тяжести заболевания. Концентрация гемоглобина во всех группах пациентов достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и при сравнении групп пациентов (см. рис 1). Различий в количестве эритроцитов выявлено не было (см. рис. 2). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCH) и величина MCV и RDW у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп была достоверно снижена по сравнению с контрольной (см. рис. 3–5). Однако различия между группами пациентов в этих показателях обнаружены не были. Между тем величины коэффициентов VHDWf и VHf во всех группах пациентов были меньше, чем у лиц с контрольной группой и при сравнении показателей в группах с ЖДА различной степени тяжести (см. рис. 6–7).

Таким образом, три гематологических параметра: концентрация гемоглобина и факторы VHDWf и VHf претерпели наибольшие изменения в обследованных нами группах пациентов с ЖДА. Полученные показатели позволили охарактеризовать анемию как микроцитарную, гипохромную.

Далее нами были проанализированы аналитические характеристики эритроцитарных параметров. При оценке аналитических характеристик эритроцитарных параметров и ранжировании способности тестов распознавать вероятность болезни рассматривались показатели чувствительности (Sensitivity – доля истинно положительных случаев), специфичности (Specificity – доля истинно отрицательных случаев) и отношения правдоподобия LR (Likelihood Ratio), объединяющего информацию об этих показателях. Величина LR(+) показывает, во сколько раз чаще положительные результаты данного диагностического теста выявляются у больных, чем у здоровых. При значении положительного отношении правдоподобия >100 вероятность определяется как чрезвычайно высокая, 33–100 – отличная, 10–33 – хорошая, 3–10 – удовлетворительная, 1–3 – неудовлетворительная. И, наоборот, LR[-] показывает, во сколько раз реже отрицательные результаты данного диагностического теста обнаруживаются у больных, чем у здоровых. При значении отрицательного отношения правдоподобия от 1 до 0,3, вероятность считается неудовлетворительной, 0,3–0,1 – удовлетворительной, 0,1–0,03 – хорошей, 0,03–0,01 – отличной, $<0,01$ – чрезвычайно высокой [15]. Точки

наиболее оптимального расположения пересечения на ROC-кривой положительных и отрицательных примеров определяются как отрезное значение, или Cut-off.

Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, используется показатель AUC (Area Under Curve), или значение площади под характеристической ROC-кривой. Этот показатель оценивают по общепринятой экспертной шкале, при которой интервал AUC 0,9–1,0 характеризует качество модели как отличное, 0,8–0,9 – как очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее и 0,5–0,6 – неудовлетворительное [14].

При проведении анализа выяснилось, что такие показатели как MCH, MCV и RDW, обладали различными аналитическими характеристиками (табл. 1).

Как следует из представленных в таблице 1 данных, изученные параметры можно условно разделить на три категории. К первой мы отнесли концентрацию гемоглобина, так как по значениям показателя «Отношение правдоподобий» LR (Likelihood Ratio) его способность выявлять заболевание составляет 24,3, укладывается в диапазон 10–33 и относится к категории тестов с хорошей способностью распознавать наличие заболевания. Величина LR(-) для этого теста составляет $0,00 < 0,01$ и лежит в диапазоне

Таблица 1

Аналитические характеристики эритроцитарных параметров у пациентов с ЖДА различной степени тяжести

Гематологические показатели	Аналитические характеристики							
	Степень тяжести ЖДА ¹	AUC	Cut off	Sensitivity	Specificity	+LR	-LR	P ²
Концентрация гемоглобина Hb, г/л	1*	1,00	115	97,1	100	24,29	0,00	0,0001
	2**	1,00	99	97,4	100	35,00	0,00	0,0001
	3***	0,98	80	100,0	94	19,00	0,00	0,0001
Количество эритроцитов RBC $\times 10^{12}/л$	1*	0,51	4,2	25,7	100	6,43	0,77	0,67
	2**	0,64	4,3	63,2	71,0	2,21	0,52	0,52
	3***	0,62	4,1	62,5	68,4	1,98	0,55	0,18
Среднее содержание гемоглобина в эритроците MCH, пг	1*	0,90	27,5	85,7	96,0	21,43	0,15	0,0001
	2**	0,79	21,6	70,5	82,8	4,51	0,28	0,0002
	3***	0,80	18,6	81,2	82,0	4,53	0,23	0,0001
Средний объем эритроцита MCV, фл	1*	0,97	80,9	97,1	84,0	11,79	0,06	0,0001
	2**	0,52	74,8	73,7	40,0	1,23	0,66	0,52
	3***	0,67	66	55,6	73,7	2,32	0,53	0,05
Показатель анизоцитоза RDW %	1*	0,97	14,9	100,0	84,0	16,25	0,00	0,0001
	2**	0,53	17,2	95,8	26,3	1,25	0,16	0,7
	3***	0,87	19	80,0	64,0	2,22	0,31	0,047
Фактор объем-гемоглобин распределения, VHDWf	1*	1,00	63,2	97,1	100,0	25,24	0,03	0,0001
	2**	0,80	38,4	70,3	77,6	4,17	0,24	0,0005
	3***	0,88	28	80,0	83,7	4,93	0,24	0,0001
Объем-гемоглобиновый фактор VHf	1*	0,96	109,6	97,1	92,0	12,62	0,03	0,0001
	2**	0,91	69,7	76,6	100,0	15,54	0,29	0,0001
	3***	0,85	52,8	73,3	89,2	6,78	0,29	0,0001

¹ Сравнение аналитических показателей между исследуемыми группами: 1* – между 1-й и контрольной группой; 2** – между 2-й и 1-й группой; 3*** – между 3-й и 2-й группой пациентов.

чрезвычайно высокой способности распознавать отсутствие болезни. Этот параметр претерпел достоверные изменения в группах пациентов с ЖДА разной степени тяжести (между 2-й и 1-й группой LR(+) составил 35, LR(-) – 0, между 3-й и 2-й группой пациентов LR(+) – 19 и LR(-) – 0). При этом AUC во всех исследуемых группах попадал в диапазон 0,9–1,0, что позволяет охарактеризовать качество теста как отличное.

Ко второй категории отнесли параметры, характеризующиеся хорошей способностью выявлять железодефицитную анемию по значениям величины «Отношение правдоподобий» LR и удовлетворительной способностью выявлять отсутствие болезни. LR(+) для МСН между 1-й и контрольной группой, составил 21,43, Vhf – 15,54, VHDWf – 25,24, LR(-), а для МСН между 1-й и контрольной группой – 0,15, Vhf – 0,03, VHDWf – 0,03. При этом показатели LR(+) между 2-й и 1-й группой и между 3-й и 2-й группой пациентов для МСН составили 4,51 и 4,53 соответственно, для VHDWf 4,17 и 4,93 и для Vhf 15,54 и 6,78 соответственно. Полученные показатели позволили сделать вывод, что данная группа маркеров пригодна как для выявления анемии, так и для обнаружения межгрупповых различий.

К третьей группе мы отнесли параметры, изменяющиеся в условиях заболевания, но не позволяющие выявить межгрупповые различия. Этим условиям отвечают два параметра: средний объем эритроцита (MCV) и показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW). LR(+) при сравнении для MCV 1-й и контрольной, 2-й и 1-й и 3-й и 2-й группами, составил 11,79, 1,23 и 2,32, RDW в сравниваемых группах – 16,25, 1,25, 2,22 и LR(-) для MCV в сравниваемых группах составил 0,06, 0,66 и 0,53, RDW – 0,00, 0,16 и 0,31.

К четвертой группе отнесли параметр – количество эритроцитов (RBC). Он не обладает требуемой чувствительностью и специфичностью как для выявления пациентов 1-й стадии, так и обнаружения различий между группами (LR(+) для RBC между исследуемыми группами составил 6,43, 2,21, 1,98, LR(-) для RBC составил 0,77, 0,52, 0,55).

На следующем этапе работы нами была дана оценка ретикулоцитарным параметрам у пациенток обследуемых групп. При постановке диагноза анемии интересует ее характер и сохранность регенераторных свойств костного мозга. Для суждения о состоянии эритрона мы использовали комплекс ретикулоцитарных

параметров, включающий относительное содержание ретикулоцитов (RET%), абсолютное количество ретикулоцитов (RET#), скорректированный счет ретикулоцитов (CRC), индекс продукции ретикулоцитов (IPR), время созревания ретикулоцитов (RMT), индекс созревания ретикулоцитов (IRF).

Индекс продукции ретикулоцитов IPR не определяется в условиях здоровья. Величина IPR широко варьирует в зависимости от характера и степени тяжести анемии. Считается, что снижение индекса менее 2,0 указывает на снижение регенераторной активности эритроидного ростка [16].

Как следует из представленных на рисунках 8–13 данных, у больных с легкой степенью тяжести ЖДА значения всех ретикулоцитарных параметров превышали значения контрольной группы. Относительное и абсолютное количество ретикулоцитов, а также повышение фракции незрелых ретикулоцитов и времени циркуляции ретикулоцитов в периферической крови превышало нормальные показатели, что свидетельствовало о сохраняющейся регенераторной способности костномозгового кроветворения. Низкие показатели индекса продукции ретикулоцитов характерны для неэффективного эритропоэза.

При сравнении перечисленных параметров у больных ЖДА легкой, средней и тяжелой степени тяжести различий не было выявлено.

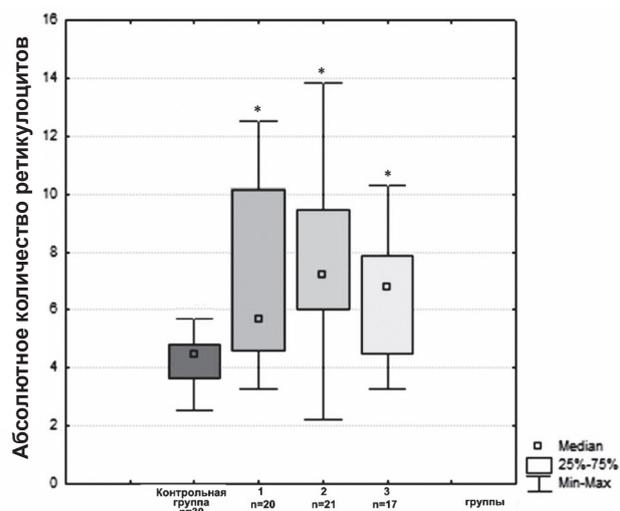


Рис. 8. Абсолютное количество ретикулоцитов (RET #)

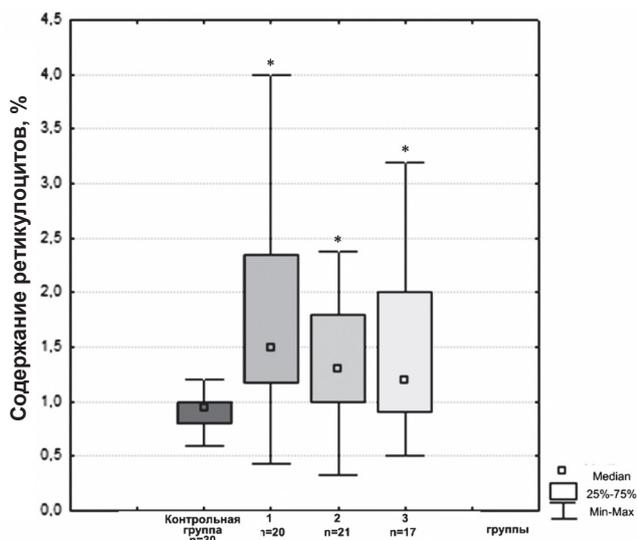


Рис. 9. Относительное содержание ретикулоцитов (RET %)

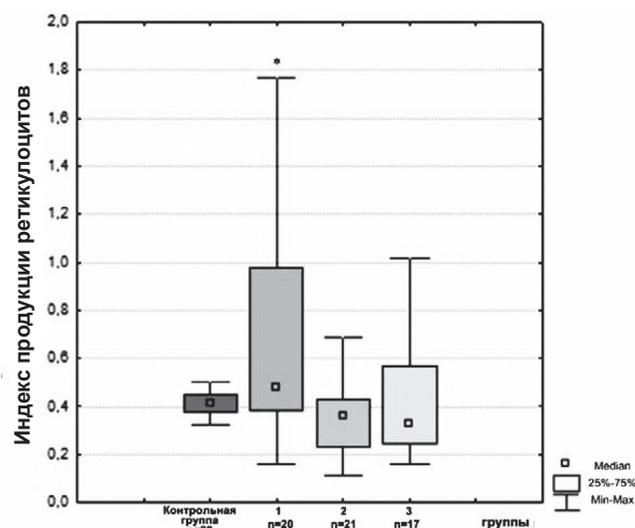


Рис. 12. Индекс продукции ретикулоцитов (IPR)

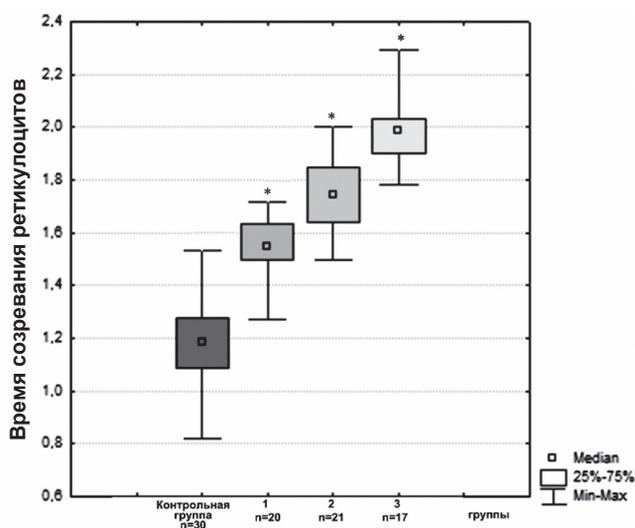


Рис. 10. Время созревания ретикулоцитов (RMT) в периферической крови

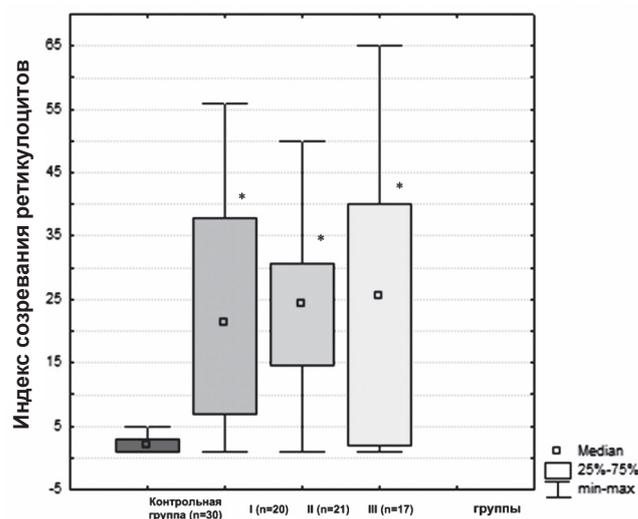


Рис. 13. Индекс созревания ретикулоцитов (IRF)

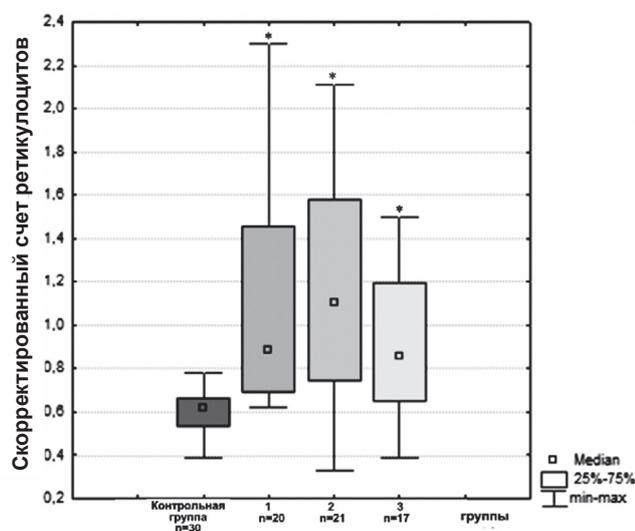


Рис. 11. Скорректированный счет ретикулоцитов (CRC %)

Далее нами были проанализированы аналитические характеристики ретикулоцитарных параметров. Как показано в таблице 2, все изученные ретикулоцитарные параметры обладали достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления изменений у больных с ЖДА различной тяжести (чувствительность и специфичность RET % составила 62% и 100 соответственно, RET # – 81,8 и 85, CRC 73,3 и 100, RMT 95,65 и 95,45, IPR 69,29 и 100, IRF 73,91 и 100).

Показатели LR (+) между 1-й и контрольной группой для параметров RET %, RET #, CRC, IPR и IRF составил 7,21, 5,45, 5,87, 5,14 и 9,24 соответственно. При этом величина LR(-) для исследуемых ретикулоцитарных параметров составила 0,38, 0,21, 0,3, 0,62 и 0,28 соответ-

ственно. В то же время LR(+) ретикулоцитарных показателей между 2-й и 1-й группой и между 3-й и 2-й группой пациентов составил для RET % 1,47 и 2,33, для RET # 1,78 и 1,33, CRC 1,3 и 1,67, IPR 2,39 и 1,63, IRF 1,33 и 0,9, что указывает на то, что эти показатели мало изменяются в исследуемых группах пациентов. LR(-

) для RET % в сравниваемых группах составил 0 и 0,76, для RET # 0,35 и 0,29, CRC 0,17 и 0,33, IPR 0,45 и 0,56, IRF 0,67 и 1,2 соответственно. Таким образом, ретикулоцитарные параметры позволяют определить характер анемии и не могут использоваться при определении стадии заболевания.

Таблица 2

Аналитические характеристики ретикулоцитарных показателей у пациентов с ЖДА различной степени тяжести

Ретикулоцитарные показатели	Аналитические характеристики							
	Степень тяжести ЖДА ¹	AUC	Cut off	Sensitivity	Specificity	+LR	-LR	P
Относительное содержание ретикулоцитов (RET %)	1*	0,80	1,30	62,0	100,0	7,21	0,38	0
	2**	0,59	1,38	100,0	31,8	1,47	0	0,26
	3***	0,55	0,90	50,0	86,3	2,33	0,76	0,01
Абсолютное количество ретикулоцитов (RET ×10 ¹¹ /л)	1*	0,88	0,45	81,8	85,0	5,45	0,21	0,05
	2**	0,58	0,57	80,9	54,5	1,78	0,35	0,33
	3***	0,58	0,86	90,9	31,8	1,33	0,29	0,37
Скорректированный счет ретикулоцитов (CRC)	1*	0,87	0,78	73,3	100,0	5,87	0,3	0,0001
	2**	0,60	0,68	95,0	26,0	1,3	0,17	0,22
	3***	0,68	0,62	83,3	50,0	1,67	0,33	0,07
Время созревания ретикулоцитов (RMT, дни)	1*	0,98	1,37	95,6	95,4	21,04	0,05	0,0001
	2**	0,83	1,70	65,2	100,0	3,11	0,61	0,0001
	3***	0,93	1,85	83,3	89,7	3,06	0,19	0,0001
Индекс продукции ретикулоцитов (IPR)	1*	0,62	0,59	69,3	100,0	5,14	0,62	0,16
	2**	0,73	0,40	68,1	71,4	2,39	0,45	0,01
	3***	0,52	0,34	66,6	59,0	1,63	0,56	0,86
Индекс созревания ретикулоцитов (IRF)	1*	0,87	5,00	73,9	100,0	9,24	0,28	0,0001
	2**	0,51	18,60	66,6	50,0	1,33	0,67	0,9
	3***	0,56	18,00	60,0	33,3	0,9	1,2	0,6

¹ Сравнение аналитических показателей между исследуемыми группами: 1* – между 1-й и контрольной группой; 2** – между 2-й и 1-й группой; 3*** – между 3-й и 2-й группой пациентов.

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы:

1. Определение концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов и расчет классических эритроцитарных индексов дает возможность определить наличие и характер анемии, предположить возможный физиологический механизм, что значительно сужает диагностический поиск.

2. Расчетные индексы объем-гемоглобиновый фактор и фактор распределения гемоглобина от объема являются интегральными показателями, характеризующими распределение гемоглобина в эритроците, и могут использоваться при постановке диагноза ЖДА, а также для определения степени тяжести заболевания.

3. Объем-гемоглобиновый фактор целесообразнее рассчитывать с учетом концентрации

гемоглобина и среднего объема эритроцитов – основных показателей, использованных в классификации М. М. Wintrobe.

4. Фактор распределения гемоглобина от объема, одновременно учитывает концентрацию гемоглобина, средний объем эритроцитов и ширину распределения эритроцитов по объему – основных показателей, использованных в классификации J.D. Bessman.

5. Относительное и абсолютное количество ретикулоцитов, а также повышение фракции незрелых ретикулоцитов и времени циркуляции ретикулоцитов в периферической крови позволяет оценить регенераторные способности костномозгового кроветворения на фоне анемического синдрома.

6. Индекс продукции ретикулоцитов характеризует эффективность эритропоэза.

7. Использование в диагностической практике новых ретикулоцитарных показателей в сочетании с традиционными и интегральными эритроцитарными индексами позволяет определить характер анемии и регенераторные способности костного мозга и определить направление диагностического поиска.

Литература

1. Богданов, А.Н. Железодефицитные анемии в клинической практике / А.Н. Богданов, В.И. Мазуров // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования. – 2009. – Т. 1. – С. 35–42.

2. *Iron deficiency anaemia – assessment, prevention, and control.* – Geneva : World Health Organisation, 2001.

3. Городецкий, В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение : метод. рекомендации / В.В. Городецкий, О.В. Годулян. – М. : ИД Медпрактика-М. – 2006. – 28 С.

4. *Wintrobe, M.M.* Anemia: classification and treatment on the basis of differences in the average volume and hemoglobin content of red corpuscles / M.M. Wintrobe // *Arch Intern Med.* – 1934. – Vol. 54. – P. 256.

5. *Hillman, R.S.* The misused reticulocyte / R.S. Hillman, C.A. Finch // *British Journal of Haematology.* – 1969. – Vol. 17. – P. 313–315.

6. *Wintrobe, M.M.* *Clinical hematology* / M.M. Wintrobe. – Philadelphia ; London : Lea and Febiger, 1993. – 267 p.

7. *Bessman, J.D.* Improved classification of anemias by MCV and RDW / J.D. Bessman, P.R. Gilmer, F. H. Gardner // *Am Clin Pathol.* – 1983. – Vol. 80. – P. 322–326.

8. *Simon-Lopez, R.* US and worldwide patent. US patent US2006/037088 April 2007. Methods of detection of iron deficiency and hemochromatosis. Non provisional patent. 2007.

9. *Pathophysiology* and differential diagnosis of anaemia / ESH CHAPTER 4 // *Handbook on Disorders of Iron Metabolism.* – 2009. – P. 110–112.

10. *Simon-Lopez, R.* Anemia – New Insights / R. Simon-Lopez // *Clin Chem Lab Med.* – 2011. – Vol. 49. – P. 169.

11. *ICSH guidelines for reticulocyte counting by microscopy on supravivally stained preparations* / prepared on behalf of the World Health Organization by the Expert Panel on Cytometry of the International Council for Standardization in Haematology.

12. *Hoffbrand, A.V.* *Essential Haematology* / A.V. Hoffbrand [et al.]. – Oxford : Blackwell Science, 2001. – 350 p.

13. *Зенина, М.Н.* Компьютерный анализ изображений в гематологии. Клиническая гематология : руководство для врачей / М.Н. Зенина ; под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб. : Фолиант, 2008. – С. 168–176.

14. *Hillman, R.S.* Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management / R.S. Hillman, K.A. Ault, H.M. Rinder. – McGraw-Hill, 2005. – 456 p.

15. *Магнус, Я.Р.* Эконометрика / Я.Р. Магнус, П. К.Катышев, А.А. Пересецкий. – М. : Дело, 2004. – 576 с.

16. *Hillman, R.S.* Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management / R.S. Hillman, K.A. Ault, H.M. Rinder. – McGraw-Hill, 2005. – P. 1–152.

Тел.: +7-921-359-27-47

e-mail: Anton.Kozlov@spbmapo.ru

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА И ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ, ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Я.Н. Поповская, Е.Г. Ключева, С.М. Котова, И.Ю. Матезиус

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

HEART RATE VARIABILITY, NEUROLOGICAL AND EMOTIONAL MANIFESTATIONS OF HYPOPARATHYROIDISM AND HYPOCALCAEMIA, PERFORMANCE ON THE COMPREHENSIVE TREATMENT

Ya.N. Popovskaya, E.G. Klocheva, S.M. Kotova, I.Yu. Matezius

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В клинической картине гипопаратиреоза и гипокальциемии наряду с синдромом тетании у 94% пациентов отмечались полисистемные вегетативные расстройства и астенический синдром, у 83% – тревожное расстройство. По результатам кардиоритмографии выявлялись снижение общей вариабельности ритма сердца, нарушение вагосимпатического баланса, преобладание центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции, нарушение процессов адаптации при функциональных пробах. Комплексное лечение, направленное на коррекцию кальциево-фосфорного обмена, а также нейрометаболическая, вегетокорректирующая, антиастеническая и анксиолитическая терапия способствуют улучшению клинико-лабораторных показателей у пациентов с гипопаратиреозом и гипокальциемией.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, вегетативная дисфункция, вариабельность ритма сердца.

The clinical picture of hypoparathyroidism and hypocalcaemia along with tetany syndrome in 94% of patients had polysystem vegetative disorders and asthenic syndrome, in 83% – anxiety disorder. According to the results revealed cardiorythmography decrease in general heart rate variability, impaired vago-sympathetic balance, predominance central ergotropic and humoral regulation of metabolic pathways, and impaired processes of adaptation during functional tests. Comprehensive treatment aimed at correcting the calcium-phosphorus metabolism and neurometabolic, vegetocorrective, antiasthenic and anxiolytic therapy improves clinical and laboratory parameters in patients with hypoparathyroidism and hypocalcaemia.

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcaemia, autonomic nervous system disfunction, heart rate variability.

Введение

Интерес к проблеме метаболизма кальция у врачей различных специальностей объясняется широким спектром клинических нарушений, развивающихся у пациентов с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, универсальностью механизмов, в регуляции которых ведущую роль играют ионы кальция: поддержание мембранного потенциала, регуляция процессов возбуждения и торможения, синтеза и функциональной активности ферментов, нейромедиаторов, участие в мышечном сокращении, процессах свертывания крови, апоптозе и других. [1, 2]. Указанные физиологические механизмы функционируют должным образом только при

условии нормальной концентрации кальция в сыворотке крови, которая поддерживается в диапазоне 2,25–2,75 ммоль/л. Среди болезней, сопровождающихся нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, одно из ведущих мест занимает гипопаратиреоз – заболевание, связанное с недостаточной секрецией паратгормона, сопровождается развитием гипокальциемии, гиперфосфатемии и проявляется синдромом тетании. Наиболее часто встречается послеоперационный гипопаратиреоз вследствие повреждения паращитовидных желез во время операции на щитовидной железе, частота которого, по данным разных авторов, варьирует от 1 до 10% и зависит от объема и метода оперативного

вмешательства, мастерства хирурга. Первичный гипопаратиреоз является следствием недоразвития или аутоиммунного поражения паращитовидных желез, а также в структуре наследственных заболеваний и синдромов (полиэндокринный аутоиммунный синдром, синдром Ди-Джорджи, HDR-синдром, Kearns-Sayre синдром, ROEMS-синдром и другие). Псевдогипопаратиреоз (синдром Мартена – Олбрайта) развивается при генетическом дефекте рецепторов ПТГ и нарушении чувствительности органов – мишеней к ПТГ. Другими причинами гипокальциемии являются заболевания ЖКТ с синдромом мальабсорбции и заболевания почек, алиментарный фактор, гипомагниемия, гиповитаминоз D и генетические дефекты метаболизма витамина D, беременность, лактация, алкалоз, гипервентиляция, синдром «голодных костей», костные опухоли, интенсивно поглощающих кальций из крови, гиперфосфатемия при деструкции тканей (деструктивный панкреатит и рабдомиолиз), применение некоторых лекарственных препаратов (антиконвульсанты, антациды, ЭДТА, цитрат натрия) и многие другие. [3, 4] При большом разнообразии этиопатогенетических факторов патогенез гипокальциемии имеет общие механизмы развития и характерные клинические проявления, полисистемность которых обусловлена универсальностью патофизиологических механизмов при нарушении кальциевого метаболизма, вовлекающих почти все системы и органы [1, 2]. Несвоевременное распознавание гипопаратиреоза и гипокальциемии не является редкостью. Несмотря на современные возможности быстро и просто (рутинные методы) выявить нарушения минерального обмена, постановка клинического диагноза запаздывает, что связано с разнообразием клинических проявлений гипокальциемии, среди которых неврологические расстройства занимают важное место. В литературе представлено большое количество клинических случаев тяжелых неврологических и психических нарушений у пациентов с гипопаратиреозом. Склонность к синдрому тетании вызывает необходимость дифференциальной диагностики с другими пароксизмальными состояниями. Необоснованное назначение антиконвульсантов не является редкостью у этой группы пациентов [5]. Вегетативная дисфункция, сопутствующая гипопаратиреозу и гипокальциемии, вызывает трудности дифференциальной диагностики с соматической патологией, психоэмоциональные нарушения значительно ухудшают качество жизни и

затрудняют контакт пациентов с медицинским персоналом и родственниками [6–9]. Несмотря на высокую частоту неврологических и психоэмоциональных расстройств у таких пациентов, на практике исследование и дополнительная коррекция данных нарушений проводится редко, в основном у пациентов с судорожным симптомокомплексом.

Целью исследования являлась характеристика неврологических, вегетативных и психических нарушений у пациентов с гипопаратиреозом и гипокальциемией, оценка динамики нарушенных показателей на фоне комплексной терапии.

Материал и методы

Обследовано 127 пациентов в состоянии субкомпенсации или декомпенсации кальциевого обмена в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст $46 \pm 1,2$ года), из них 102 (80,3%) женщины и 25 (19,7%) мужчин, уровень общего кальция составил $2,08 \pm 0,04$ ммоль/л, фосфора – $1,23 \pm 0,05$ ммоль/л, паратгормона – $25,70 \pm 4,2$ нг/л. Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, уровень общего кальция – $2,41 \pm 0,03$ ммоль/л, фосфора – 1,16 ммоль/л, паратгормона – $42,04 \pm 4,1$ нг/л. Все пациенты по нозологическому принципу были разделены на 3 группы: первая – 72 пациента с послеоперационным гипопаратиреозом, вторая – 21 пациент с первичным гипопаратиреозом, третья – 34 пациента с гипокальциемией и гипомагниемией вследствие других причин, среди которых у 9 (26%) – синдром мальабсорбции на фоне хронического панкреатита, у 6 (18%) – глютенная энтеропатия, у 2 (6%) – нарушение функции почек с повышением экскреции кальция, у 3 (9%) – особенности диеты с ограничением употребления продуктов, богатых кальцием, у 1 (3%) – сочетание алиментарного фактора и длительного кормления грудью младенца, у 13 (38%) – гипокальциемия неуточненного генеза. Длительность заболевания составляла от 3 недель до 52 лет. Всем пациентам проводился неврологический осмотр по стандартной схеме, оценка лабораторных показателей минерального обмена и гормонального статуса, использовались шкалы субъективной оценки астении MFI-20, тревоги Шихана, депрессии Цунга, вопросник для выявления признаков вегетативной дисфункции (Вейн А.М., 1998) [10]. Для объективной оценки функционального состояния вегетативной

нервной системы (ВНС) применялся метод кардиоритмографии (КРГ) с оценкой 5-минутных записей при помощи диагностической системы «Валента». [11–13]. Оценивали следующие показатели: среднее квадратичное отклонение SDNN (мс) характеризует общую ВРС, состояние адаптационно-регуляторных механизмов и отражает суммарный эффект парасимпатического и симпатического влияний, в норме у лиц, старше 40 лет: мужчин – 60 ± 8 мс, женщин – 50 ± 4 мс; pRR50% – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов, характеризует преимущественно парасимпатическую активность, среднее значение $18 \pm 13\%$. Триангулярный индекс ТрИ, в норме 37 ± 15 ед; математическое ожидание Хср (с) в норме у мужчин $0,94 \pm 0,03$ с, у женщин $0,77 \pm 0,06$ с, ТрИ и Хср отражают суммарный эффект вегетативной регуляции. Амплитуда моды АМо (%) характеризует мобилизующие эффекты центральной и симпатической активности, среднее значение у лиц старше 40 лет: мужчин – $32 \pm 3\%$, женщин – $43 \pm 2,1\%$. Индекс напряжения регуляторных систем ИН = $\text{АМо}/2\text{Хср} \cdot \text{Мо}$, у.е., характеризует активность центральных механизмов регуляции, очень чувствителен к усилению симпатического тонуса, в норме 80–150 у.е. Среди волновых показателей оценивали мощность волн высокой частоты 0,4–0,15 Гц, в норме 975 ± 203 мс², БВ мс² и мощность волн высокой частоты нормированная БВ% отражающих парасимпатическую активность продолговатого мозга, дыхательного центра. Мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,15–0,04 Гц МВ2, мс², в норме 1170 ± 416 мс² и мощность волн низкой частоты нормированная МВ 2% отражающих активность симпатических центров ствола мозга. Мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,04–0,0033 Гц, МВ1, мс², являются проявлением активности центральных и гуморально-метаболических влияний, увеличивается при стрессе, тревоге, в норме 765 ± 410 мс². Коэффициент вагосимпатического баланса $\text{МВ}^2/\text{БВ}$ в норме 0,7–1,5. Индекс централизации $(\text{МВ}2 + \text{МВ}1)/\text{БВ}$, максимальное значение – 3.

Реактивность ВНС и вегетативное обеспечение деятельности исследовали при проведении функциональных проб – ортостатической (ОП) и дыхательной. При оценке учитывали исходный вегетативный тонус, применяли анализ спектральных характеристик, проводили расчет и интерпретацию коэффициента 30:15, коэффициента реакции (Кр), дыхательного коэффици-

ента (К6), оценку вегетативной реактивности всех отделов ВНС по методу Р.М. Баевского.

Обследование проводилось в начале лечения, повторное обследование выполнено 32 пациентам на фоне лечения через 6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

В клинической картине заболевания у большинства пациентов доминировал тетанический синдром, выраженность которого четко зависела от степени гипокальциемии. При тяжелой гипокальциемии судороги многократно повторялись в течение дня, захватывали мышцы конечностей, туловища, шеи, диафрагмы, сопровождалась затруднением дыхания, чувством страха, головокружением, ощущением выключения сознания и дезориентации в пространстве. Тяжелое течение тетанического синдрома отмечено у 12 (16%) пациентов с послеоперационным, у 5 (24%) – с первичным гипопаратиреозом, и у 2 (6%) – с гипокальциемией при синдроме мальабсорбции. Нарушение сознания при тетаническом синдроме отмечалось у 9 (7%) пациентов. В неврологическом статусе тяжелой очаговой неврологической симптоматики выявлено не было, однако у большинства пациентов отмечалось оживление глубоких рефлексов, у 61 (48%) – патологические пирамидные рефлексы Бабинского, Россолимо в различных сочетаниях, у 78 (61%) – гипер- или гипестезия в дистальных отделах конечностей, у 28 (22%) координаторные нарушения.

Сухость и шелушение кожи, ломкость волос и ногтей отмечались у 55 (43%) пациентов, «мраморность» кожи кистей и стоп – у 52 (41%), акрогипергидроз – у 36 (28%). Плохую переносимость жары или духоты отмечали 40 (31%) пациентов.

Чувство тяжести и длительные сдавливающие, ноющие боли в области сердца вне связи с физической нагрузкой, сердцебиение и перебои в работе сердца предьявляли 50 (39%) пациентов, что требовало дифференциальной диагностики с кардиальной патологией. Ни у одного из обследованных ишемических изменений ЭКГ не выявлялось, лишь у 5 (4%) пациентов первой группы отмечено удлинение Q-T интервала свыше 0,40", у 15 (12%) – изменение зубца Т.

Функциональное расстройство дыхания по типу гипервентиляционного синдрома отмечалось у 42 (33%) пациентов, у 4 (3%) – в связи с тяжелым течением тетанического синдрома, ларингоспазмом и спазмом дыхательных мышц и диафрагмы.

Признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде приступообразных болей в эпигастриальной и околопупочной областях, правом и левом подреберьях, неустойчивый стул отмечали 42 (33%) пациента, среди которых 15 (12%) пациентов 3 группы имели органическое заболевание ЖКТ. Признаки гиперактивности мочевого пузыря отметили 3 (2%) пациента. Висцеральные вегетативные проявления носили ремиттирующий характер, усиливались на фоне снижения содержания кальция в сыворотке крови и нарастания синдрома тетании.

Психовегетативные пароксизмы (панические атаки) встречались у 41 (32%) пациентов всех групп, в структуре которых у 7 (6%) пациентов отмечались эпизоды выключения сознания на несколько минут.

Заслуживала внимание выраженность астеноневротических и психоэмоциональных расстройств. Повышение показателей астении более 30 баллов по шкале астении MFI-20 выявлялись у всех пациентов, преобладала общая и физическая астения, средние показатели составили $57,8 \pm 3,6$ баллов, в контрольной группе $50,67 \pm 1,9$ баллов. Признаки легких депрессивных нарушений (не более 60 баллов по шкале депрессии Цунга) выявлены у 29 (23%) пациентов, у 3 (2%) – умеренные депрессивные нарушения (не более 70 баллов), не требующие специфической терапии. По результатам шкалы тревоги Шихана у 105 (83%) пациентов всех групп были выявлены тревожные расстройства, преобладали клинически выраженные тревожные нарушения, наиболее тяжело проявлявшиеся у пациентов

с длительным течением заболевания и плохо компенсированной гипокальциемией (рис. 1).

По результатам опросника для выявления признаков вегетативной дисфункции у 119 (94%) пациентов выявлены признаки вегетативной дисфункции – средние показатели составили $35,7 \pm 5,4$ баллов, в контрольной группе $21,1 \pm 12,4$ ($p < 0,05$). Признаки вегетативной дисфункции отсутствовали у 8 (6%) пациентов (менее 15 баллов). Корреляционный анализ показал положительную связь между повышенным значением баллов по опроснику Вейна и показателями шкалы тревоги Шихана в 1 и во 2 группах соответственно ($r = 0,406$, $p = 0,01$) и ($r = 0,725$, $p = 0,05$).

При проведении КРГ изменения показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у большинства пациентов всех групп были сходны (табл.).

Снижение средних показателей SDNN – у 48 (38%), pRR50 – у 54 (43%) и ТрИ – у 40 (31%) характеризовало снижение общей ВРС; повышение средних показателей Амо – у 56 (44%) и ИН – у 20 (16%) свидетельствовало об увеличении эффекта централизации регуляторных процессов управления ритмом сердца и преобладании тонуса симпатической нервной системы (СНС). Среди пациентов с длительным и тяжелым течением гипокальциемии были зарегистрированы наиболее низкие показатели SDNN. Увеличение показателей SDNN и pRR50 незначительно выше нормальных значений отмечено у 2 (0,02%) пациентов 3 группы, что характеризовало выраженность высокочастотных компонентов ВРС и преобладание активности парасимпатической нервной системы (ПНС).



Рис. 1. Тревожные нарушения у пациентов с гипокальциемией по данным шкалы тревоги Шихана

Динамика показателей вариабельности ритма сердца у пациентов с гипопаратиреозом и гипокальциемией на фоне лечения

Показатель	До лечения, n = 32	На фоне лечения, n = 32	Контрольная группа, n = 30
SDNN,мс	41,6±9,9*	44,5±17,1	70,4±23,2
Хср,с	0,81±0,2	0,79±0,2	0,9±0,1
Амо,%	60,3±15,3*	46,2±10,4**	39,5±12,4
ТрИ,ед	27,1±26,12*	42,1±14,9**	15,5±5,9
ИН,у.е.	276,77±141,2*	154,1±147,1**	53,3±49,9
pRR50,%	6,1±0,8*	7,8±1,2*	27,0±19,7
Мощность БВ, мсек ²	141,8±143,2*	159,5±94,36*	1176,8±255,0
Мощность МВ2, мсек ²	107,7±156,5	57,5±55,47*	471,1±485,3
Мощность МВ1, мсек ²	406,3±612,3	346,9±308,6*	625,0±521,4
БВ,%	61,6±15,9	64,1±19,0	74,5±11,1
МВ2,%	38,2±16,0	35,8±19,0	26,6±13,3
Коэффициент вагосимпатического баланса	0,59±0,61	0,56±0,44	0,40±0,26
Индекс централизации	4,2±2,4	3,6±1,3	0,93±1,2
Кр	12,14±9,5*	37,5±28,7	36,5±12,0
К30:15	1,18±0,13* _м	1,26±0,06*	1,64±0,4
Асимпатикотоническая реакция на ОП, n (%)	4 (12%)	4 (12%)	2 (6%)
Нормальная реакция на ОП, n (%)	6 (19%)	10 (31%)	19 (63%)
Гиперсимпатикотоническая реакция на ОП, n (%)	22 (69%)	18 (57%)	9 (30%)
К6,у.ед, М±m.	1,37±0,12	1,39±0,17	1,5±0,3
К6, нормальное значение, n (%)	24 (75%)	27 (84%)	30 (100%)
К6, снижение, n (%)	8 (25%)	5 (16%)	–

* – достоверное различие с контрольной группой (p<0,05); ** – достоверное различие до и на фоне лечения (p<0,05).

Изменения спектральных показателей характеризовались снижением мощности волн всех спектров с абсолютным преобладанием мощности волн МВ1, что свидетельствовало о снижении общей ВРС, истощении функции сегментарных отделов ВНС и преобладании активности центральных и гуморально-метаболических механизмов регуляции. На фоне этих изменений у 62 (75%) пациентов отмечено повышение показателя БВ%, у 16 (32%) – снижение показателя МВ2%, у 55 (67%) – снижение показателя вагосимпатического баланса, что характеризовало преобладание активности ПСНС и кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, ваготонию. Повышение МВ2% у 17 (21%) характеризовало преобладание эрготропных симпатических влияний. Повышение индекса централизации у 31 (37%) характеризовало преобладание центральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний на регуляцию ритма сердца, являлось

отражением вегетативных проявлений тревоги и психоэмоциональных влияний на вегетативную регуляцию.

При ортостазе у пациентов всех групп отмечалось снижение SDNN, pRR50 и нарастание ИН, в меньшей степени отмечалось нарастание Амо и ТрИ, что свидетельствовало об увеличении активности СНС и тенденции к централизации регуляторных процессов. Нарастание мощности всех компонентов спектра, но преимущественно мощности волн МВ1, а также увеличение индекса централизации характеризовало напряжение центральных и гуморально-метаболических механизмов регуляции при ортостазе. Среди пациентов всех групп у 74 (90%) отмечено снижение Кр и у 29 (35%) – снижение К30:15, что характеризовало ослабление активности ПСНС при ортостазе.

При оценке вегетативной реактивности у 45 (55%) пациентов отмечалась гиперсимпатикотоническая реакция, свидетельствующая о

напряжении и дезадаптации регуляторных механизмов, у 13 (16%) – асимпатикотоническая реакция, указывающая на истощение регуляторной функции ВНС и неудовлетворительную адаптацию. При оценке дыхательной пробы отмечалось снижение дыхательного коэффициента у 19 (23%) пациентов, что характеризовало снижение активности парасимпатического отдела ВНС.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия, направленная на коррекцию нарушений минерального обмена препаратами кальция, магния, активными формами витамина D, и гормонального статуса препаратами гормонов щитовидной железы (при необходимости). В связи с выраженностью астенического, вегетативно-висцерального синдрома и эмоциональных нарушений назначались нейрометаболические препараты с антиоксидантным,

ноотропным, анксиолитическим, антиастеническим, противосудорожным, вегетокорректирующим эффектом (адаптол, атаракс, мексидол, пароксетин, фенибут). На фоне комплексной терапии происходила стабилизация показателей кальциево-фосфорного обмена, все пациенты отмечали улучшение самочувствия, регрессировал тетанический синдром, уменьшились эмоциональные и неврологические проявления.

Повторное исследование КРГ было проведено 32 пациентам через 6 месяцев на фоне комплексного лечения и улучшения клинико-лабораторных показателей. Отмечалось возрастание показателей SDNN, pRR50% и TrИ, что характеризовало увеличение общей variability ритма сердца. Достоверное уменьшение АМо и ИН ($p < 0,05$) свидетельствовало об уменьшении симпатических и центральных влияний на регуляцию сердечного ритма (рис. 2–4).

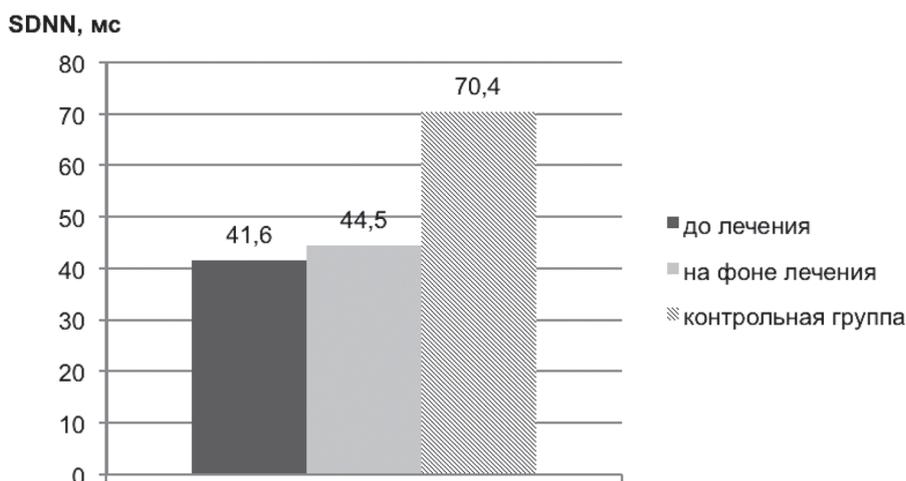


Рис. 2. Динамика средних показателей SDNN на фоне лечения

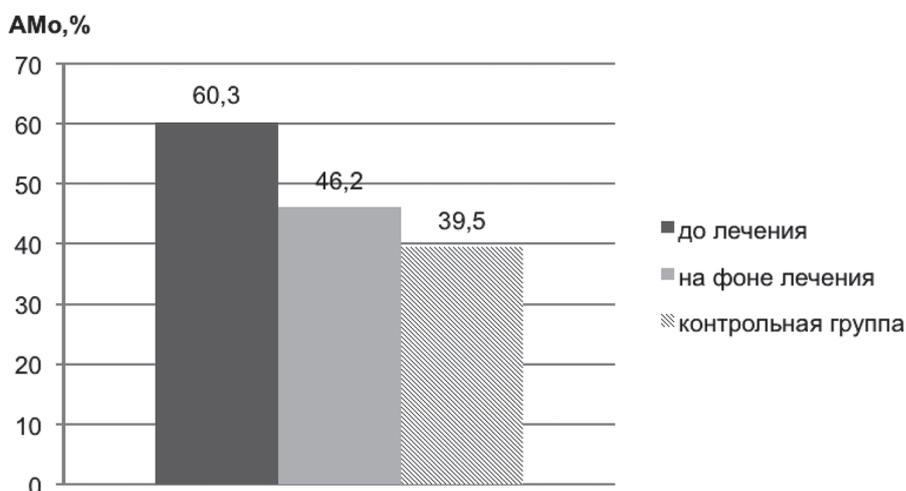


Рис. 3. Динамика средних показателей АМо на фоне лечения

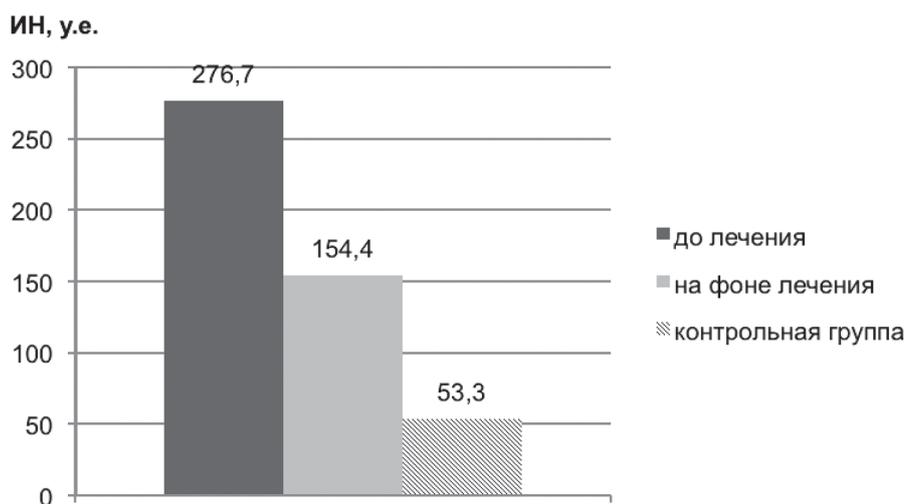


Рис. 4. Динамика средних показателей ИИ на фоне лечения

Увеличение мощности быстрых волн БВ и снижение мощности медленных волн первого порядка МВ2 характеризовало увеличение влияния парасимпатической активности и уменьшение симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма; снижение мощности медленных волн второго порядка МВ1 характеризовало уменьшение напряжения центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции ритма сердца. Увеличение показателей Кр и коэффициента 30:15, а также увеличение числа пациентов с нормальными показателями вегетативной реактивности и дыхательного коэффициента характеризовало улучшение адаптационных возможностей вегетативной нервной системы на фоне лечения. Однако, несмотря на положительную динамику, показатели мощности волн всех спектров оставались сниженными, а показатели индекса централизации и вагосимпатического баланса – повышенными, что характеризовало сохраняющиеся признаки нарушения баланса регуляторных механизмов. Таким образом, метод кардиоритмографии позволил объективно оценить характер, выраженность вегетативных расстройств и адаптационные возможности у пациентов с нарушением кальциево-фосфорного метаболизма; улучшение клинико-лабораторных показателей на фоне комплексного лечения сопровождалось положительными изменениями показателей ВРС.

Выводы

1. В клинической картине гипопаратиреоза и гипокальциемии значительное место занимают психоэмоциональные и вегетативные расстрой-

ства, среди которых преобладают функциональные нарушения неврастенического и истероформного характера. Вегетативные нарушения являются полисистемными, носят перманентный и пароксизмальный характер, сочетаются с тетаническим синдромом, усиливаются на фоне декомпенсации гипокальциемии.

2. При гипопаратиреозе и гипокальциемии выявляются изменения показателей ВРС в виде снижения общей вариабельности, нарушение симпато-парасимпатического баланса, преобладание активности и напряжение центральных и гуморально-метаболических механизмов регуляции, нарушение процессов адаптации при функциональных пробах, что в сочетании с клиническими проявлениями тревоги и вегетативной дисфункции характеризует тесную функциональную взаимосвязь нейрогенных, психогенных и метаболических механизмов регуляции гомеостаза, для нормального функционирования которых необходима полноценная работа всех его компонентов.

3. Своевременная диагностика эмоциональных и неврологических расстройств у данной группы пациентов, использование метода кардиоритмографии для объективизации вегетативной дисфункции позволяют оценить выраженность нарушений и динамику показателей на фоне лечения, а также позволяет избежать диагностических ошибок и необоснованного назначения лекарственных препаратов.

4. Комплексное лечение, направленное на восстановление нарушенного кальциево-фосфорного метаболизма, а также сопутствующая коррекция выявляемых эмоциональных, вегетативных и неврологических проявлений спо-

способствует повышению эффективности лечения, позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и развитие тяжелых осложнений, значительно улучшить качество жизни пациентов и их социальную адаптацию.

Литература

1. *Кальцийрегулирующая* система в норме и патологии: сборник объединенных трудов Ереванского мед. ин-та, Ин-та общей патологии и патол. физиологии АМН СССР, Ин-та эксперимент. биологии АН АрмССР и Ин-та кардиологии МЗ АрмССР / отв. ред. Д.Н. Худавердян. – Ереван : Айастан, 1988. – 85 с.
2. Сафонова, В.А. Метаболизм кальция при неврологических заболеваниях / В.А. Сафонова // Лечение нервных болезней. – 2000. – № 1. – С. 29–31
3. Fukumoto, S. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia – recommendation proposed by Expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan / S. Fukumoto [et al.] // Endocrine Journal – 2008. – Vol. 55, № 5. – P. 787–794.
4. Заседателева, И.Ю. Особенности минерального обмена у больных эпилепсией / И.Ю. Заседателева, С.М. Котова, Н.Ю. Королева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 3 – С. 70–71.
5. Заседателева, И.Ю. Гипердиагностика эпилепсии у больных с нарушением кальциевого обмена / И.Ю. Заседателева, С.М. Котова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 2 – С. 82–84.
6. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов. – М. : Медицина, 2001. – С. 151–155.
7. Дривотников, Б.В. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях / Б.В. Дривотников. – Минск, 1989. – С. 95–105
8. Arlt, W. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D / W. Arlt [et al.] // European Journal of Endocrinology – 2002. – Vol. 146, № 2. – P. 215–222.
9. Bhadada, S.K. Spectrum of neurological manifestation of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism / S.K. Bhadada [et al.] // Neurology India. – 2011. – Vol. 59, № 4. – P. 586–589.
10. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. – М. : Миа, 2000. – 750 с.
11. Бабунц, И.В. Азбука variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – 2002. – 112 с.
12. Variability сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии – 2001. – 64 с.
13. Михайлов, В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2002. – 288 с.

Я.Н. Поповская

Тел.: +7-921-319-09-44

e-mail: yanina_popovskaya@mail.ru

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ОПИОИДНОЙ НАРКОМАНИЕЙ

М.Ю. Городнова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

THE QUALITY OF PATIENTS LIFE WITH OPIOID DRUG ADDICTION IN NARCOLOGICAL HOSPITAL

M.Yu. Gorodnova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© М.Ю. Городнова, 2014

Проведено исследование показателей шкал качества жизни у 183 мужчин – пациентов наркологического стационара с опиоидной наркоманией с помощью общего опросника оценки качества жизни SF-36. Пациенты имеют более высокие значения физического функционирования и меньшие значения жизненной активности, ролевого эмоционального функционирования, психического здоровья, чем популяционные нормы. Получены различия в показателях качества жизни у пациентов с разной продолжительностью госпитализации. Улучшение качества жизни отмечено после месячного пребывания в отделении. Участники реабилитационной программы имеют худшие показатели по ролевому функционированию на момент госпитализации, что могло способствовать их выбору остаться в лечебной среде. Увеличение количества госпитализаций способствует улучшению физического функционирования пациента даже при продолжении наркотизации.

Ключевые слова: качество жизни, опиоидная наркомания, наркологический стационар, опросник SF-36, реабилитация, средовой ресурс.

Study the quality of 183 patients life with opioid drug addiction in narcological hospital is conducted. We used the short form Health Survey (SF-36). Patients had higher values of the physical functioning and smaller values of vitality, role-emotional functioning, mental health than the general sampling indicators. After a month's stay at the department the quality of patients life has improved. The more number of hospitalizations the more better physical functioning of the patients. At the time of hospitalization patients in the rehabilitation program have the worst indicators of role functioning.

Key words: life quality, opioid drug addiction, narcological hospital, questionnaire SF-36, rehabilitation, environmental resource.

Введение

Продолжается рост количества публикаций, посвященных оценке качества жизни наркологических пациентов, доказывающих изменчивый, дискретный характер его показателей, зависящий от этапа заболевания, его клинико-динамических характеристик, личностных особенностей пациента, соматических осложнений, патологического влечения, социального функционирования [1–8]. Течение наркологического заболевания неизбежно предполагает рецидивы, неблагоприятный прогноз в плане отказа от потребления наркотиков, что определяет рост числа больных, неоднократно поступающих в стационар без мотивации к трезвости и реабилитации [9–11]. Многократные госпитализации в наркологический стационар порой рассматриваются как негативное явление,

поддерживающее наркотизацию, высказываются пожелания сократить их количество для формирования осознанной мотивации к лечению и трезвости. Важным критерием лечения больного является улучшение его качества жизни, даже при продолжающемся потреблении наркотиков [12–14]. В этом случае наркологический стационар выступает как важный средовой ресурс, благодаря которому улучшается физическое и психическое здоровье пациентов. Мы предполагаем, что увеличение количества и длительности госпитализаций способствует повышению качества жизни пациентов с опиоидной наркоманией, даже в случае продолжения наркотизации, а пациенты с разной продолжительностью настоящей госпитализации имеют различия в изначальных показателях качества жизни, что отражает вли-

яние последних на их выбор остаться или нет в лечебной среде.

Цель работы – исследовать качество жизни пациентов, находившихся на стационарном лечении в наркологическом отделении.

Задачи исследования:

- сравнить показатели качества жизни пациентов со стандартизированными популяционными показателями;
- сравнить качество жизни пациентов с разной длительностью настоящей госпитализации;
- сравнить изначальные показатели качества жизни пациентов, имеющих разную продолжительность настоящей госпитализации;
- сравнить качество жизни у пациентов, имевших разное количество госпитализаций за прошедший год;
- взаимосвязь показателей шкал SF-36 у пациентов с разной продолжительностью госпитализации.

Материалы и методы

Исследование проведено в 8-м отделении СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница», в котором, помимо детоксикации, пациенты имеют возможность пройти реабилитацию. В исследование включены 183 мужчины, страдающие опиоидной наркоманией, в возрасте 19–54 лет, средний возраст – $33,03 \pm 0,43$ лет. Средняя длительность потребления психоактивных веществ – $14,12 \pm 0,48$ лет, длительность потребления инъекционных наркотиков – $12,22 \pm 0,45$ лет. Среди пациентов 43% – инфицированные вирусом иммунодефицита человека, 93,4% – хроническим вирусным гепатитом С и 9,3% – хроническим вирусным гепатитом В. Среднее количество госпитализаций в наркологический стационар за год составило $2,6 \pm 1,49$ (от 1 до 10).

Дизайн исследования предполагал включение всех пациентов, находившихся в отделении. Критерии включения больных в исследование: наличие трех и более признаков зависимости от опиоидов, указанных в МКБ-10, с длительностью проявлений не менее месяца; добровольность участия в исследовании. Критерии исключения: признаки сопутствующих психических и поведенческих расстройств, не связанных с синдромом зависимости от опиоидов; признаки зависимости от других (за исключением алкоголя и никотина) психоактивных веществ неопиоидной группы.

Качество жизни изучали с помощью опросника SF-36, доказавшего свою надежность и валидность в многочисленных исследованиях [15, 16]. Опросник состоит из 36 развернутых вопросов, сгруппированных в 8 основных шкал: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое здоровье (MH). Количественно оценивались значения 8 шкал, которые группировались в два основных показателя – физический и психологический компоненты здоровья. Показатели шкал варьируют от 0 до 100 баллов, при этом, чем выше значение, тем больше благополучие. Пациенты заполняли опросник на разных сроках госпитализации. На первом этапе анализировали показатели шкал качества жизни на всей выборке пациентов. Проведено сравнение результатов с популяционными показателями и показателей качества жизни в группах с разными сроками госпитализации.

Второй этап предполагал анализ результатов пациентов, заполнивших опросник до 10-го дня пребывания в отделении. Проведено сравнение показателей качества жизни в группах, имеющих разное количество госпитализаций за год, а также сравнение изначальных показателей качества жизни в группах с разной продолжительностью настоящей госпитализации. Учитывая достоверные различия между группами, корреляционный анализ сделан в двух группах пациентов: заполнивших опросник до и после 30-го дня госпитализации.

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS-20, с использованием частот, описательной статистики, параметрических и непараметрических критериев для независимых выборок: t-критерия для одной выборки, H-критерия Краскела – Уоллиса (Kruskal-Wallis) для K-независимых выборок, U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок; корреляционного анализа с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные на всей выборке показатели качества жизни (183 чел.) мы сравнили с результатами многоцентрового исследования качества жизни «Мираж», проведенного в 2005–2008 гг.

[17]. В таблице 1 представлены средние значения шкал методики SF-36 и их сравнение со средними популяционными показателями качества жизни у мужчин.

Обращают на себя внимание достоверно высокие показатели шкалы «физическое функционирование» у пациентов наркологического стационара по сравнению с популяционными показателями. Они также выше средних значений популяционных показателей качества жизни жителей Санкт-Петербурга, полученных Ю.А. Сухоносом в 2000–2002 гг. (среднее значение PF = 79,6; $p < 0,01$) [18]. Отсутствие стандартного отклонения в автореферате автора, не позволило нам включить его данные в таблицу. Можно предположить, что высокая субъективная оценка пациентами своих возможностей продолжать выполнять повседневную деятельность отражает их искаженное восприятие действительности или указывает на имеющиеся возможности, которые соответствуют их повседневным потребностям и удовлетворяют их. Полученные нами значения показателя «физическое функционирование» соотносимы с результатами исследований качества жизни у больных опиоидной наркоманией, проведенных А.Ю. Ненастьева (2007) и Е.О. Бойко (2009), но авторы указывают не на повышение, а на значимое его снижение по сравнению с контрольной группой условно здоровых лиц [5, 8].

У больных значимо ниже, чем в популяции, показатели шкал «жизненной активности», «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» и показатели шкалы «психическое здоровье». Подобное наблюдение получено и при сравнении с популяционной нормой жителей Санкт-Петербурга, в котором средние значения данных шкал даже превышают средние значения, полученные в многоцентровом исследовании (VT = 56,2; RE = 66,5; MH = 58,0), а степень достоверно-

сти различий с группой пациентов еще более значима ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты наркологического стационара оценивают себя физически более способными и активными в повседневной деятельности, но менее способными выполнять повседневную работу в связи с худшим эмоциональным состоянием, сниженной жизненной активностью и худшим психическим здоровьем, чем мужчины контрольной группы популяционного исследования («здоров физически, болен эмоционально»).

Исследование качества жизни у пациентов на разном сроке госпитализации проведено путем сравнения средних показателей SF-36 в четырех группах. Группа 1 (108 чел.) – пациенты, заполнившие опросник на первой неделе пребывания, среднее количество койко-дней $4,38 \pm 0,19$; группа 2 (30 чел.) – на второй неделе, среднее – $9,63 \pm 0,38$; группа 3 (19 чел.) – с 15 по 30 день, со средним количеством дней пребывания $20,16 \pm 0,96$ и 4 группа (26 чел.) – с 31 по 120 день госпитализации, среднее – $78,65 \pm 4,74$. Получены следующие достоверные различия ($p < 0,01$):

1. Пациенты 2-й группы имеют более низкие средние значения шкалы «жизненной активности», чем пациенты 4-й группы ($42,17 \pm 3,58$ против $55,38 \pm 2,40$).

2. Пациенты 4-й группы имеют более высокие средние показатели по шкале «психическое здоровье» ($60,15 \pm 2,12$), чем пациенты всех трех групп ($47,31 \pm 1,84$, $47,73 \pm 3,19$, $43,21 \pm 3,40$), которые по данному показателю не отличаются между собой.

Таким образом, наибольший показатель «психическое здоровье», а, следовательно, и меньшая тревога, больший позитивный эмоциональный настрой, свойствен пациентам реабилитации, нежели пациентам первого месяца пребывания в отделении. Пациенты, обследованные на второй неделе, имеют меньшую «жизненную

Таблица 1

Сравнение средних показателей шкал SF-36 пациентов наркологического стационара со стандартизированными популяционными показателями

Группы и их численность	Показатели качества жизни опросника SF-36 (M, SD)							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Пациенты (n = 183)	84,54 21,48	43,76 43,75	53,59 35,41	52,73 19,04	48,25 18,69	53,40 29,30	41,52 43,22	48,78 18,03
Популяционная норма (n = 939) (мужчины)	51,75 9,71	51,56 9,92	51,64 10,20	51,47 10,15	52,28 9,45	51,70 9,72	51,31 9,83	52,76 9,11
Значимость	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01

активность», отражающую ощущение силы и энергии, по сравнению с выбравшими реабилитацию.

А.Ю. Ненастьева (2007) показано, что в процессе индивидуально подобранной психотерапии за трёхнедельный курс лечения в стационаре (в среднем $22,02 \pm 6,23$ дня) достоверно улучшались показатели качества жизни пациентов с опиоидной зависимостью по шкалам «жизненная активность» и «психическое здоровье» [8]. Е.О. Бойко (2009) доказала достоверное улучшение показателя «жизненная активность» уже к 10 дню лечения в стационарных условиях [5]. В отличие от этих исследований достоверных различий показателей шкал опросника качества жизни у пациентов в первый месяц лечения мы не обнаружили.

Изучение показателей качества жизни в период госпитализации в группах пациентов с разной длительностью пребывания в стационаре проводило на выборке пациентов, заполнивших опросник до 10-го дня (130 чел.). В среднем опросник был заполнен на $5,08 \pm 0,21$ день. Было создано четыре группы по количеству койко-дней настоящей госпитализации. В 1-ю группу включены пациенты, проводившие в отделении неделю и меньше (41 чел.), во 2-ю группу – пациенты, проводившие 8–14 дней (57 чел.), в 3-й – 15–30 дней (21 чел.) и в 4 – более 30 дней (11 чел.). Были выявлены достоверные различия между всеми четырьмя группами только по показателям трех шкал качества жизни, данные представлены в таблице 2.

Субъективная позитивная оценка своего физического состояния на первой неделе пребывания в стационаре не способствует удержанию пациента в программе лечения, а напротив,

содействует его решению покинуть отделение. Пациенты, прервавшие лечение на второй неделе, имеют изначально более высокую оценку ролевого функционирования, что может определять их уход. Пациенты с изначально высокой интенсивностью болевого синдрома задерживаются в стационаре только на срок от 2 и более недель, не считая для себя целесообразным пройти курс реабилитации. Самые низкие показатели по ролевому и физическому функционированию выявлены у пациентов, выбравших в дальнейшем реабилитацию, что, возможно, изначально и способствовало их выбору остаться в лечебной среде.

Для исследования качества жизни из 130 пациентов с разным количеством госпитализаций за текущий год были сформированы 4 группы. Группа 1 (42 чел.) – пациенты, не имеющие госпитализаций, группа 2 (32 чел.) – впервые госпитализированные в текущем году, группа 3 (19 чел.) – госпитализированные дважды, группа 4 (37 чел.) – 3 и более госпитализаций. Получены достоверные различия только по шкале «физическое функционирование»: пациенты 2-й группы достоверно ($p < 0,05$) имели более низкие средние значения по данной шкале ($78,25 \pm 4,37$), чем пациенты 3-й ($88,16 \pm 5,69$) и 4-й групп ($87,16 \pm 3,67$).

Таким образом, отсутствие госпитализаций определяется удовлетворительным физическим функционированием, а обращение за специализированной наркологической помощью может быть обусловлено ограничениями в выполнении обычных физических нагрузок, которые испытывает пациент. Повторные госпитализации в наркологический стационар способствуют улучшению физического состояния пациентов.

Таблица 2

Средние значения показателей шкал опросника SF-36 в группах пациентов с различной длительностью госпитализации

Группы и их численность	Использованные шкалы опросника SF-36 ($M \pm m$)		
	PF (Физическое функционирование)	RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	BP (Интенсивность боли)
Группа 1 (n = 41)	$91,46 \pm 1,99$	$45,61 \pm 7,10$	$50,63 \pm 5,77$ $p_{1-3} < 0,05$
Группа 2 (n = 57)	$79,84 \pm 3,49$ $p_{2-1} < 0,05$	$56,49 \pm 5,78$ $p_{2-3} < 0,01$	$62,23 \pm 4,58$ $p_{2-3} < 0,01$
Группа 3 (n = 21)	$81,43 \pm 5,05$ $p_{3-1} < 0,05$	$25,0 \pm 9,13$ $p_{3-2} < 0,01$	$31,38 \pm 8,25$
Группа 4 (n = 11)	$76,36 \pm 8,58$ $p_{4-1} < 0,01$	$31,82 \pm 12,65$	$50,55 \pm 10,53$ $p_{4-3} < 0,05$
Всего (n = 130)	$83,47 \pm 2,02$	$45,88 \pm 3,92$	$53,45 \pm 3,26$

Учитывая отсутствие достоверных различий показателей шкал качества жизни, у пациентов, находящихся в отделении до одного месяца, исследованы корреляционные связи между показателями шкал в этой группе (157 чел.). Выявленные связи были классифицированы по их прочности. Степень корреляции до 0,3 мы оценили как слабую, от 0,3 до 0,7 – как умеренную и от 0,7 до 1,0 – как высокую.

Получены следующие достоверные двусторонние корреляционные связи:

1. Шкала «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», имеет положительную корреляцию средней прочности со шкалами «физическое функционирование» ($r_o = 0,605$, $p < 0,001$), «интенсивность боли» ($r_o = 0,565$, $p < 0,01$) и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($r_o = 0,495$, $p < 0,01$).

2. Шкала «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», имеет положительную связь средней прочности со шкалами «физическое функционирование» ($r_o = 0,480$, $p < 0,001$), «социальное функционирование» ($r_o = 0,532$, $p < 0,01$) и указанную ранее связь – со шкалой «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием».

3. Шкала «социальное функционирование» имеет положительную корреляцию средней прочности со шкалами «психическое здоровье» ($r_o = 0,396$, $p < 0,05$) и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием».

4. Шкала «психическое здоровье» имеет положительную связь средней прочности со шкалой «жизненная активность» ($r_o = 0,456$, $p < 0,05$).

Таким образом, чем выше физическая активность, лучше физическое функционирование пациента, тем выше степень его ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием. Социальное функционирование пациента (его социальные контакты) тем выше, чем лучше его эмоциональное состояние, обуславливающее выполнение работы или повседневной деятельности, и выше его общий показатель положительных эмоций.

Корреляционный анализ на выборке пациентов после месячного пребывания в стационаре (26 чел.), помимо указанных взаимосвязей, выявил отрицательную корреляцию средней прочности между показателем «физический компонент здоровья» и «психический компонент здоровья» ($r_o = < 0,430$, $p < 0,05$). Данное

наблюдение показывает, что пациенты реабилитационного этапа при позитивной оценке эмоционального здоровья негативно оценивают физическое здоровье, и наоборот. Восстановление психического здоровья возвращает способность пациента адекватно оценивать действительность и обращаться за необходимой медицинской помощью для восстановления физического здоровья.

Таким образом, в результате регулярных госпитализаций в наркологический стационар у пациента улучшается физическое функционирование, что в свою очередь содействует улучшению ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, определяя возможности пациента продолжать повседневную деятельность, несмотря на заболевание. Это может способствовать отказу от продолжения лечения, но указывает на улучшение качества жизни пациента без его полного отказа от потребления наркотика. Повторные неоднократные госпитализации могут улучшать качество жизни пациента с опиоидной наркоманией, но не способствуют участию в программе реабилитации.

Выводы

1. Пациенты наркологического стационара с опиоидной зависимостью оценивают свое физическое состояние значимо выше, чем мужчины в популяции. При этом психическое здоровье, жизненная активность и эмоциональное состояние больных опиоидной наркоманией значимо ниже, чем в популяции.

2. Только после месячного пребывания в лечебной среде наблюдается увеличение показателей шкал качества жизни, указывающих на ее улучшение. Пациенты реабилитационного этапа имеют достоверно более высокие значения показателей шкал «психическое здоровье», чем пациенты в первый месяц лечения.

3. Пациенты, испытывающие более сильную боль на момент госпитализации, чаще других задерживаются в отделении после 14 дня, но интенсивность боли не способствует решению пациента остаться в стационаре дольше месячного срока и стать участником реабилитации. Пациенты, имеющие при поступлении более низкое ролевое функционирование, обусловленное физическими и эмоциональными проблемами, чаще выбирают программу реабилитации.

4. Пациенты, госпитализированные за год однократно, имеют самые низкие показатели по шкале «физическое функционирование»;

увеличение количества госпитализаций восстанавливает физическое состояние и повышает качество жизни даже при продолжении потребления наркотиков, что позволяет рассматривать госпитализации в наркологическое отделение как средовой ресурс.

5. С увеличением продолжительности лечения пациенты с опиоидной наркоманией более реалистично оценивают свое здоровье: при улучшении психического благополучия, хуже оценивают физическое состояние, что побуждает их обращаться за помощью в лечении сопутствующих заболеваний.

Литература

1. *Зиновьева М.А., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л.* [и др.] Управление комплаенсом и качество жизни у больных с хронической алкогольной болезнью // *Мед. психология в России: электрон. науч. журн.* – 2013. – № 4 (21). – <http://mprj.ru>. – Последнее посещение сайта: 20.01.2014.
2. *Никифоров, И.И.* Качество жизни больных алкогольной зависимостью в разных состояниях (тревожно-депрессивные нарушения во время абстинентного синдрома, в постабстинентном периоде и в ремиссии) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 23 с.
3. *Рыбакова, К.В.* Оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на основе клинических и социально-психологических критериев реадaptации к трезвости / К.В. Рыбакова [и др.] // *Обзорные медицинские психологии и психиатрии.* – 2012. – № 4. – С. 63–72.
4. *Софронов, А.Г.* Оценка показателей качества жизни и социального функционирования у женщин с алкогольной зависимостью, состоящих на диспансерном наблюдении / А.Г. Софронов, Ю.А. Николкина // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии.* – 2012. – № 1. – С. 43–47.
5. *Бойко, Е.О.* Качество жизни и социальное функционирование больных наркологическими заболеваниями и шизотипическим расстройством : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Е.О. Бойко. – М., 2009. – 34 с.
6. *Илюк, Р.Д.* Динамическая оценка клинических и социальных характеристик находящихся на реабилитационном лечении потребителей опиатных наркотиков : пособие для врачей / Р.Д. Илюк [и др.]. – СПб. : НИПНИ им. Бехтерева, 2012. – 47 с.
7. *Крупницкий, Е.М.* Динамическая многофакторная оценка клинических и психосоциальных характеристик у больных с опийной зависимостью, проходящих реабилитационное лечение / Е.М. Крупницкий [и др.] // *Вопросы наркологии.* – 2012. – № 9. – С. 69–77.
8. *Ненастьева, А.Ю.* Качество жизни у больных с зависимостью от опиатов (клинико-терапевтические корреляции) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Ю. Ненастьева. – М., 2007. – 26 с.
9. *Зобин М.Л.* Ремиссии при опиоидных наркоманиях (обзор) / М.Л. Зобин, А.Ю. Егоров // *Психич. здоровье.* – 2006. – № 10. – С. 36–48.
10. *Медико-социальная реабилитация зависимых от психоактивных веществ (обзор современных подходов и технологий)* / под. ред. А.Л. Каткова. – Павлодар, 2011. – 397 с.
11. *Софронов, А.Г.* Методическое пособие по мониторингу и анализу наркологической заболеваемости / А.Г. Софронов, Д.П. Константинов, В.А. Григорьев. – <http://www.narcom.ru/publ/info/1001>. – (дата обращения: 21.01.2014 г).
12. *Агибалова, Т.В.* Оценка эффективности применения альянс-центрированной психотерапии в процессе стационарного лечения больных с опиоидной наркоманией / Т.В. Агибалова, П.В. Тучин // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 6. – С. 161–175.
13. *Городнова, М.Ю.* Проблемы приверженности на стационарном этапе оказания помощи пациентам с опиоидной зависимостью / М.Ю. Городнова // *Неврологический вестник.* – 2014. – Т. XLVI, вып. 1. – С. 44–50.
14. *Зобин, М.Л.* Многофакторная оценка результатов лечения опиоидной зависимости : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.Л. Зобин. – СПб. : СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009. – 24 с.
15. *Ware, J.E.* [et al.] *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln – RI: Quality Metric Incorporated, 2000. – С. 150.
16. *Новик, А.А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – М. : ОЛМАПРЕСС, 2007. – 313 с.
17. *Амирджанова, В.Н.* Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. – № 1. – С. 36–48.
18. *Сухонос, Ю.А.* Особенности популяционного исследования качества жизни : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.33 / Ю.А. Сухонос. – СПб, 2003. – 24 с.

М.Ю. Городнова. Тел.: 8-911-281-91-74 e-mail: mgorodnova@yandex.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

О.В. Могучая¹, В.В. Кирьянова², Е.Н. Жарова¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова,
Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

ORGANIZATION OF BRAIN INJURY NEUROREHABILITATION IN SAINT-PETERSBURG

O.V. Moguchaja¹, V.V. Kirjanova², E.N. Zharova¹

¹ Russian Polenov Neurosurgical Institute, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© О.В. Могучая, В.В. Кирьянова, Е.Н. Жарова, 2014

Травматизм занимает третье место как причина временной утраты трудоспособности у лиц молодого и среднего возраста. Согласно исследованиям Международной организации труда (МОТ), экономические потери, обусловленные посттравматическими нарушениями, составляют в индустриально развитых странах около 3–4% от валового внутреннего продукта (ВВП). В последние годы показатели инвалидности населения РФ превышают аналогичные показатели в развитых странах мира. По этой причине актуальна разработка стандартов реабилитационного лечения, направленных на снижение степени неврологического дефицита и связанного с этим экономического ущерба.

Целью исследования было изучить состояние нейрореабилитационной помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой в крупном городе на примере Санкт-Петербурга.

Проведена паспортизация на основе специально разработанной анкеты 15 специализированных стационаров Санкт-Петербурга, занимающихся лечением пациентов с посттравматическим поражением головного мозга.

На основании проведенного исследования сделаны выводы, что для Санкт-Петербурга характерен высокий уровень травматизма (120–130 случаев на 1000 населения в 2009 г., в Российской Федерации 86,6 на 1000 в 2009 г.); недостаточна диагностическая база в специализированных стационарах, а также число реабилитационных центров для лечения пациентов в отдаленный период заболевания (5 специализированных центров на 5 131 942 жителей г. Санкт-Петербурга (по данным Росстата в 2014 г.).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, организация нейрореабилитации.

Injuries rank the 3rd as the cause of temporary disability among young and middle-aged people. According to the research of the International Labour Organization economic losses subjected to post-injury malfunctions form about 3–4% of Gross Domestic Product. Over the last years index of disablement for the population in the Russian Federation exceeds similar index in countries with mature economies. Thus, elaboration of rehabilitation treatment standarts is up-to-date and it can lower the degree of neurologic impairment and economic damage united.

So, the most effective implementation of rehabilitation measures aimed at reducing the degree of neurological deficit and associated economic losses is necessary.

The aim of the study was to examine the condition of the patients with brain injury in St. Petersburg.

The study was carried out on the basis of certification of a specially designed questionnaire in 15 specialized hospitals of St. Petersburg, which treat patients with brain injury.

Having based on the study we made conclusions that St. Petersburg can be characterized by a high level of injuries in young and middle age (120–130 cases per thousand men in 2009 : in the RF 86,6 per 1000 men in 2009); inadequate diagnostic facilities in specialized hospitals, as well as lack of rehabilitation centers for follow-up care of patients in the remote period of disease (5 specialized centers for 5 131 942 residents of Saint Petersburg as statistical data by Federal State Statistics Service in 2014 show).

Key words: traumatic brain injury, organization of neurorehabilitation.

Введение

В структуре общей заболеваемости на долю травм в Санкт-Петербурге приходится 12%. Средний уровень травматизма составляет 120–130 случаев на 1000 населения. Травматизм у мужчин в 1,5–2 раза выше, чем у женщин. Это объясняется не только профессионально-производственными занятиями мужчин, непрофессиональный травматизм у них в 2 раза выше, чем у женщин [1]. Среди причин, приводящих к стойкой утрате трудоспособности, травмы занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, составляя до 20% всех причин выхода на инвалидность [3].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) приносит значительный экономический ущерб из-за высокой временной и стойкой утраты трудоспособности [4]. Срок восстановления после ЧМТ составляет от 6–12 месяцев. Если период восстановления свыше 1,5 лет, пострадавший редко возвращается к прежнему виду деятельности из-за выраженной инвалидизации [2, 4, 6].

Борьба с травматизмом складывается из двух частей – первичной и вторичной профилактики и организации травматологической помощи, в том числе нейрореабилитации пациентов, перенесших ЧМТ. Органы здравоохранения и врачи призваны разрабатывать рациональную организацию как травматологической помощи, так и реабилитации [4–6].

Первые самостоятельные травматологические отделения, в том числе и нейрохирургические, были организованы в нашей стране в 1919 году по инициативе А.Л. Поленова. Как впоследствии показали специальные исследования в условиях оказания специализированной травматологической помощи, неудовлетворительные результаты лечения составляли всего 3–4%, а при лечении в общехирургических отделениях этот показатель доходил до 35%. Одним из основных принципов правильной организации травматологической помощи считают приближение первой помощи к месту происшествия.

Нами выделено 4 этапа травматологической помощи:

- 1-й – догоспитальный (первая помощь);
- 2-й – стационарный;
- 3-й – ранний восстановительный;
- 4-й – поздний восстановительный.

Из общего числа пострадавших 90–95% нуждаются только в амбулаторной помощи. Около 5–10% пострадавших с травмами нуждаются в госпитализации [6]. При этом в последние годы

отмечается тенденция к заметному увеличению этого показателя. На догоспитальном этапе из методов реабилитации наиболее часто используется метод лечения положением. При необходимости стационарного лечения оптимальным вариантом является госпитализация больных в специализированные отделения. Уже на стационарном этапе в острый период, по данным литературы, возможно применение методов физиотерапии, в частности фотохромотерапии [1]. Из числа лиц с травмами, получивших стационарную помощь, практически все после выписки из больницы направляются на амбулаторное восстановительное лечение, 4-й этап лечения [приказ Минздрава РФ, 5, 8, 9]. На этом этапе восстановительного лечения используются методы роботизированной механотерапии, бальнеолечения, грязелечения (пелоидотерапия), эрготерапии, арттерапии. Однако не известны степень оснащения и число стационаров, необходимых для оказания помощи данной категории больных.

Исходя из вышесказанного, организация реабилитации больных и инвалидов, перенесших черепно-мозговую травму, является важной медико-социальной задачей для сокращения длительности периода временной утраты трудоспособности, степени инвалидности и связанных с этим экономических потерь [4, 9, 10].

Цель исследования: изучить состояние нейрореабилитационной помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой в крупном городе, на примере Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Проведена паспортизация на основе специально разработанной анкеты 15 специализированных стационаров Санкт-Петербурга, где проводится реабилитационное лечение пострадавших с ЧМТ, за 2013–2014 гг. На основании паспортизации установлено, что в 10 из них пациенты поступают с ЧМТ в остром периоде, остальные 5 стационаров принимают пострадавших с ЧМТ на лечение в отдаленный период для проведения восстановительного лечения на 4-м этапе. Из 15 всего 8 имеют оснащенные реабилитационные отделения, позволяющие заниматься больными на всем протяжении реабилитационного периода – с 1-го по 4-й этапы, в острый и в отдаленный периоды ЧМТ. Только 5 стационаров имеют достаточное оснащение (включая механотерапию, водолечение, эрготе-

рапию), позволяющее максимально эффективно заниматься с больными, перенесшими ЧМТ в отдаленном периоде.

Результаты и их обсуждение

По результатам паспортизации лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) разделены на следующие группы.

I группа – ЛПУ, оказывающие реабилитационную медицинскую помощь в остром, подостром и отдаленном периодах ЧМТ (10 стационаров).

II группа – ЛПУ, оказывающие реабилитационную медицинскую помощь в отдаленном периоде ЧМТ (5 стационаров).

Больные поступают в стационары I типа в острый период, обследуются (МРТ, КТ), при необходимости в стационарах им оказывается нейрохирургическая и реанимационная помощь. После стабилизации гемодинамических показателей пациенту назначается курс восстановительного лечения либо он переводится на специализированное отделение. До начала реабилитационных мероприятий необходимо провести электроэнцефалографию для исключения повышенной пароксизмальной готовности головного мозга (по данным проведенного анкетирования делается в 10 ЛПУ), при необходимости – доплеровское исследование сосудов головного мозга и шеи, включая вены нижних конечностей для исключения тромбоза (по данным проведенного анкетирования делается в 7 ЛПУ). В стандартах оснащения (приказ Минздрава РФ №317н от 13.04.2011) прописано оснащение нейрохирургического отделения на 30 коек одной доплерографической установкой с возможностью 2-канального мониторинга и одним электроэнцефалографом, а также дополнительное оснащение медицинской организации, имеющей нейрохирургическое отделение 4-канальным аппаратом для регистрации вызванных потенциалов. По данным паспортизации 5 из 15 стационаров не проводят электроэнцефалографию, 8 из 15 стационаров не проводят УЗ-диагностику вследствие отсутствия необходимой аппаратуры и/или специалистов. В этом случае реабилитационная помощь проводится ограниченно и с меньшей эффективностью.

Реабилитационное лечение, при условии стабильного гемодинамического состояния пациента, во всех стационарах начинается в острый период заболевания, на этапе поступления больного в отделение. В острый период

нейрореабилитация начинается с лечебной и дыхательной гимнастики, лечения положением и массажа [1]. Восстановительное лечение в ранний период заболевания вследствие тяжелого неврологического дефицита у нейрохирургических пациентов (парезов и параличей, координаторных нарушений) начинается у постели больного и проводится в индивидуальном порядке. При этом актуально применение физиотерапевтических методик (фотохромотерапии, лазеротерапии, магнитотерапии и др.) в палате, поэтому особенно актуально иметь портативное, переносное физиотерапевтическое оборудование. Время нахождения пациентов в стационаре ограничено 2–3 неделями, поэтому первостепенная задача реабилитации – максимальное расширение двигательного режима, обучение пациента самостоятельным занятиям и, при необходимости, научить приспособляться к имеющемуся неврологическому дефициту. Для этого используются занятия с врачами лечебной гимнастики, приемы массажа (различные при изменении мышечного тонуса), различные методы физиотерапии (в зависимости от преобладающего неврологического дефицита).

По результатам паспортизации 15 ЛПУ I и II групп отличались по своим возможностям и оснащенности (табл. 1).

ЛПУ I типа недостаточно оснащены диагностической аппаратурой, которая определяет возможности динамического наблюдения за пациентами, в частности электроэнцефалографами и аппаратами для ультразвуковой диагностики сосудов головы и шеи. Электронейромиографы и оборудование для исследования вызванных потенциалов головного мозга имеется только в 20% ЛПУ г. Санкт-Петербурга. В то же время в ЛПУ I типа в острый период ЧМТ не применяются методы физиотерапии (в 9 из 10).

По окончании острого периода ЧМТ в среднем до 80% пациентов выписываются в амбулаторно-поликлиническое звено, остальные 20% – в специализированный реабилитационный стационар II типа [6, 8, 9]. Оснащение стационаров для проведения восстановительного лечения больных с неврологическим дефицитом в отдаленном периоде ЧМТ более широкое – имеются аппараты для проведения механотерапии, включая роботизированные механотерапевтические аппараты типа Носома Locomat (5 стационаров) для обучения ходьбе, кардиотренажеры (3 стационара) и др. (табл. 2).

Таблица 1

Оснащение ЛПУ Санкт-Петербурга, занимающихся нейрореабилитацией пациентов с ЧМТ

ЛПУ	ЭЭГ	УЗИ сосудов	ЭНМГ и ВП
I типа (10 стационаров)	7	5	2
II типа (5 стационаров)	3	2	1

Таблица 2

Оснащение высокотехнологичным оборудованием для реабилитации в стационарах II типа

Оборудование	Кол-во
Стол-вертикализатор	4
Аппарат для роботизированной механотерапии верхней конечности	5
Аппарат для роботизированной механотерапии нижней конечности	5
Стабилоплатформа с БОС	4
Аппарат роботизированной механотерапии для обучения ходьбе типа Hocoma Locomat	5
Комплекс для ТКМС	1
Велоэргометр роботизированный	3
Программа когнитивной реабилитации на персональном компьютере	2
Аппарат лазеротерапии	5
Аппарат импульсных токов	5
Аппарат для транскраниальной магнитной стимуляции	1
Аппарат для магнитотерапии	5
Аппарат для КВЧ-терапии	2
Аппарат для фотохромотерапии	5
Аппарат «ИК-Диполь», терагерцевое излучение	1

ЛПУ II типа для лечения больных, перенесших черепно-мозговую травму в отдаленном периоде лучше оснащены и имеют возможности для более эффективного реабилитационного лечения. Однако таких стационаров на г. Санкт-Петербург всего 5. Для города с населением 5 131 967 чел. (по данным Росстата от 2014 г.) этого недостаточно. Потребность в реабилитации пациентов неврологического профиля, судя по уровню травматизма, достаточно высока. Время ожидания в очереди на бюджетное восстановительное лечение в среднем 1,5–2 года. Кроме того, оснащение ЛПУ II типа также необходимо дополнить: только в 2 стационарах из 5 имеется программа для когнитивной реабилитации, в 1 из 5 имеется комплекс для высокочастотной транскраниальной магнитной стимуляции. Водолечение проводится только в 4 стационарах.

В процессе восстановительной терапии проводятся как индивидуальные занятия лечебной гимнастикой, так и групповые. Активно приме-

няется эрготерапия, арттерапия. Принимая во внимание, что период госпитализации в специализированные реабилитационные стационары в среднем 20–30 дней, курсы реабилитационного лечения составляют не более 5–7 занятий. Учитывая выраженный неврологический дефицит у пациентов нейрохирургического профиля, им необходимо проводить повторные курсы восстановительного лечения не реже 2 раз в год [1]. Вследствие недостаточного количества ЛПУ для лечения больных неврологического профиля в отдаленном периоде ЧМТ (5 на город Санкт-Петербург) повторные курсы нейрореабилитации проводятся через большой промежуток времени – от 1 года до 5 лет. За этот период у пациентов формируется двигательный стереотип в соответствии с имеющимся неврологическим дефицитом, происходит стойкая инвалидизация и социальная дезадаптация, которые приводят к полной или частичной потере трудоспособности.

Заключение

В целом для Санкт-Петербурга характерны высокая доля пациентов молодого и среднего возраста среди лиц с временной утратой трудоспособности вследствие ЧМТ [2, 5, 9]; недостаточная диагностическая база в специализированных стационарах и недостаточное число реабилитационных центров для лечения пациентов в отдаленный период заболевания.

Более качественная медицинская помощь пациентам с ЧМТ оказывается в многопрофильных специализированных стационарах, имеющих полный кадровый состав специалистов и соответствующее оборудование. В таких стационарах имеется потенциальная возможность создания центров сочетанной травмы для оказания круглосуточной помощи этому наиболее сложному контингенту пострадавших.

Литература

1. *Иванова, Н.Е.* Ранняя реабилитация больных в остром периоде повреждения головного и спинного мозга : метод. рекомендации для врачей / Н.Е. Иванова, В.В. Кирьянова, И.А. Руслякова [и др.]. – СПб., 2014. – 76 с.
2. *Могучая, О.В.* Пути совершенствования медицинской помощи пострадавшим с сочетанной черепно-мозговой травмой / О.В. Могучая [и др.] // Бюл. национального НИИ общественного здоровья. – М., 2006. – Вып. 2. – С. 109–111.
3. *Пат. РФ* Способ лечения больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Н.Е. Иванова, В.В. Кирьянова, А.С. Мустафаева. – № 2441681 опубл. 07.06.2010.
4. *Тихилов, Р.М.* Состояние травматизма и ортопедической заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга в 2009–2011 гг. и работа травматолого-ортопедической службы города / Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 4 (66). – С. 110–119.
5. *Боровков, В.Н.* Группы риска смертности от дорожно-транспортного травматизма в России / В.Н. Боровков // Тенденции развития травматизма: организационные и клинические подходы и решения / В.Н. Боровков [и др.]. – М., 2007. – С. 35–36.
6. *Меркулов, С.Е.* Причины и характер травм, приведших к госпитализации / С.Е. Меркулов, Б.Н. Танжурова // Проблемы управления здравоохранением. – 2007. – № 5. – С. 68–73.
7. *Григорян, Г.А.* Больничная летальность при сочетанной черепно-мозговой травме и экспертиза качества лечебно-диагностического процесса / Г.А. Григорян [и др.] // Поленовские чтения : материалы юбилейной Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2006. – С. 28–29.
8. *Яковенко, И.В.* Распространенность сочетанной черепно-мозговой травмы и вопросы организации ее лечения / И.В. Яковенко [и др.] // Поленовские чтения : материалы Юбилейной Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2006. – С. 271–272.
9. *Янина Н.А.* Сочетанная и множественная черепно-мозговая травма у детей: (клинико-статистическая характеристика и пути совершенствования медицинской помощи) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.А. Янина. – СПб., 2009. – 21 с.

Е.Н. Жарова

Тел.: 8 (911) 911-04-10

e-mail: garlen@inbox.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ А.Г. ЗЕМЛЯНОГО В КОМИ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Г.М. Барванян, А.И. Панюков, Т.В. Шунина

Коми республиканская больница, Сыктывкар, Россия

A.G. ZEMLYANOV PROCEDURE IN THE PRACTICE OF THE KOMI REPUBLIC HOSPITAL

G. M. Barvanyan, A.I. Panyukov, T.V. Shunina

Komi republic hospital, Syktyvkar, Russia

© Г.М. Барванян, А.И. Панюков, Т.В. Шунина, 2014

Показан опыт применения операции подпривратникового выключения по Земляному у 7 больных. При этой операции пересекают двенадцатиперстную кишку на 2–3 см ниже привратника и анастомозируют с Ру-петлей тощей кишки. Проведен сравнительный анализ с другими, выключающими дуоденальный пассаж операциями. В группе сравнения 9 пациентам выполнены гастроэнтероанастомозы (4), резекции желудка в модификации Бильрот II (3) и антрум-резекции с ваготомией (2). Показаниями к выключению двенадцатиперстной кишки из пассажа пищи в обеих группах были: дивертикулы двенадцатиперстной кишки, дуоденостаз, хронический панкреатит с нарушением проходимости двенадцатиперстной кишки и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс с развитием эрозивно-язвенного эзофагита и пищевода Барретта. В ближайшем после операции периоде осложнения, непосредственно связанные с операцией, отмечены у 3-х больных только в основной группе (Ру-стаз синдром). Летальных исходов не было в обеих группах. В отдаленном периоде у одной больной в основной группе образовалась пептическая язва дуоденоюноанастомоза. В группе сравнения у 6 пациентов развились следующие патологические синдромы: энтерогастральный рефлюкс – 3, пептическая язва гастроюноанастомоза – 2 и демпинг-синдром – 1 ($p = 0,05$). Осложнения в обеих группах связаны с особенностями примененных методик выключения дуоденального пассажа. В группе сравнения механизмы развития этих синдромов связаны прежде всего с утратой функции пилорического сфинктера. Операция Земляного сохраняет важный пилороантральный механизм регуляции желудочного пищеварения и позволяет выполнить выключение двенадцатиперстной кишки с хорошими отдаленными результатами.

Ключевые слова: выключение дуоденального пассажа, операция Земляного, применение.

The experience of Zemlyanov procedure in 7 patients is shown. The duodenum is transected 2 to 3 cm distal to the pylorus and anastomosed to the Roux-Y of jejunum. In the comparison group in 9 patients diversion of food from the duodenum was accomplished by a gastrojejunostomy (4), Billroth-II gastrojejunostomy (3) and antrectomy with vagotomy (2). Indications for duodenal switch passage of food in both groups were: duodenal diverticula, duodenostasis, chronic pancreatitis with impaired patency of the duodenum, erosive esophagitis and Barrett's esophagus. The rate of early morbidity was higher after Zemlyanov procedure (3 cases of Roux-stasis syndrome). No deaths occurred in both group. Late morbidity was significantly higher in the comparison group ($p = 0,05$). In 6 patients developed such pathological syndromes as enterogastric reflux – 3 cases, peptic ulcer – 2 cases and dumping syndrome – 1 case. These pathological conditions are recognized complications after operations on the stomach that distort or remove the pylorus. Only in 1 patient was observed anastomotic ulceration after Zemlyanov procedure. In contrast to other widely used classic duodenal diversion operations, Zemlyanov procedure preserves normal gastric antral and pyloric function and provides good long-term outcomes.

Key words: duodenal switch, Zemlyanov procedure, application.

Одной из хирургических методик, выключающих двенадцатиперстную кишку (ДПК) из пассажа пищи, является операция Земляного [2, 4, 5, 7, 9]. При этой операции ДПК пересекают на 2–3 см ниже привратника (рис. 1). Дистальный конец кишки ушивают. Проксимальный отрезок ДПК анастомозируют со сформированной Ру-петлей тощей кишки (рис. 2). Операция не получила широкого распространения среди хирургов. Авторы оригинальной методики применяли ее при дивертикулах ДПК (Земляной А.Г. и соавт. 1980 г.), при щелочном рефлюкс-гастрите (DeMeester и соавт. 1987 г.).

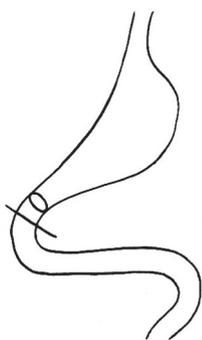


Рис. 1

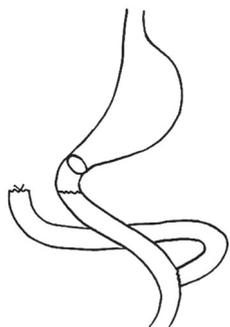


Рис. 2

Есть публикации по выполнению этой операции при пищеводе Барретта [6], дуоденостазе [4] и при хроническом панкреатите (ХП) с болевым синдромом [3].

Целью нашей работы является показать опыт применения операции Земляного в практике Коми республиканской больницы и провести сравнительный анализ с другими, выключающим дуоденальный пассаж, операциями.

Пациенты и методы

В хирургическом и торакальном отделениях Коми республиканской больницы г. Сыктывкара с 2005 г. по 2009 г. находилось на лечении 7 пациентов, которым было выполнено исключение ДПК по Земляному. Эти больные составили основную группу. Пол, возраст пациентов, диагноз и выполненные вмешательства представлены в таблице № 1.

В группу сравнения вошли 9 пациентов, которым выполнено исключение ДПК из пассажа пищи при доброкачественных заболеваниях, за исключением стеноза выхода из желудка при язвенной болезни.

Пол, возраст пациентов, диагноз и выполненные вмешательства представлены в таблице № 2.

Таблица 1

Пациенты	Диагноз	Вид оперативного вмешательства
1/Ж 66 лет	Дивертикул ДПК; вторичный рецидивирующий ХП панкреатит с локальной деструкцией железы	Операция Земляного
2/Ж 56 лет	Дивертикул ДПК; вторичный ХП	Операция Земляного
3/Ж 51 год	Артериомезентериальная компрессия; дуоденостаз, вторичный ХП	Операция Земляного
4/М 35 лет	Псевдотуморозный ХП; механическая желтуха; компенсированный стеноз выхода из желудка	Холецистэктомия. Операция Земляного + холедохоеюностомия по Ру (на одной петле)
5/Ж 51 год	ХП. Киста головки поджелудочной железы (ПЖ); механическая желтуха; аррозия гастродуоденальной артерии; рецидивирующее дуоденальное кровотечение. Желчно-каменная болезнь	Операция Земляного. Перевязка гастродуоденальной артерии. Трансдуоденальное расширение спонтанного цистодуоденального соустья. Холецистэктомия
6/Ж 49 лет	Субкомпенсированный дуоденостаз; дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс; эрозивно-язвенный эзофагит	Операция Земляного. Фундопликация по Ниссену. Холецистэктомия
7/Ж 47 лет	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пищевод Барретта щелочной рефлюкс-гастрит	Операция Земляного. Селективная проксимальная ваготомия. Фундопликация по Ниссену. Холецистэктомия

Пациенты	Диагноз	Вид оперативного вмешательства
8/М 43 года	ХП; киста головки ПЖ, механическая желтуха	Холецистэктомия; холедоходуоденостомия; цистоеюностомия + дуоденоюностомия по Ру (выше ХДА на одной петле)
9/М 47 лет	ХП; кисты головки и тела ПЖ; субкомпенсированный дуоденостаз	Резекция 2/3 желудка по Ру + цистоеюностомия по Ру (на одной петле)
10/Ж 43 года	Дивертикул ДПК; вторичный ХП; дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит	Селективная ваготомия; антрум-резекция с задней гастроюностомией на короткой петле; фундопликация по Ниссену
11/Ж 54 года	Субкомпенсированный дуоденостаз; вторичный ХП; дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс; эрозивный эзофагит	Стволовая ваготомия; антрум-резекция с задней гастроюностомией на короткой петле; фундопликация по Ниссену
12/Ж 60 лет	Множественные дивертикулы ДПК (от 0,5 до 2,5 см); холедоходуоденальный свищ	Резекция 2/3 желудка по Витебскому
13/Ж 47 лет	ХП; киста головки и тела ПЖ, осложненная профузным кровотечением и разрывом; гемоперитонеум	Прошивание сосуда в кисте ПЖ; цистоеюностомия по Ру; передняя гастроюностомия с брауновским анастомозом
14/Ж 25 лет	Артериомезентериальная компрессия; декомпенсированный дуоденостаз	Резекция 2/3 желудка по Витебскому; дуоденоюностомия по Ру
15/М 38 лет	ХП с преимущественным поражением головки ПЖ; субкомпенсированный стеноз	Передняя гастроюностомия с брауновским анастомозом
16/М 47 л	Хронический кистозный панкреатит с поражением головки ПЖ; субкомпенсированный стеноз	Задняя гастроюностомия на короткой петле

Упорный болевой синдром, как основное показание к операции, отмечен у 3-х (1/Ж, 2/Ж и 3/Ж) больных основной группы и у 2-х (10/Ж и 12/Ж) больных в группе сравнения. Болевой синдром был обусловлен дивертикулами ДПК и вторичным ХП. У 3-х (6/Ж, 7/Ж и 14/Ж) больных с рефлюксной болезнью и дуоденостазом основным в клинике был диспепсический синдром. В анамнезе у 4-х (1/Ж, 3/Ж, 9/М и 12/Ж) пациентов была выполнена холецистэктомия.

Всем пациентам до операции выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ), фиброгастроэзофагоскопия (ФГДС), рентгеноскопия желудка и ДПК, компьютерная томография (КТ) с болюсным контрастным усилением. Одной больной основной группы с дуоденальным кровотечением выполнена ангиография. Одиннадцати пациентам проведено исследование кислотопродуцирующей функции желудка аспирационным фракционным методом.

Отдаленные результаты были изучены у всех больных через 3–7 лет. Четырнадцати пациентам выполнены УЗИ, ФГДС, рентгеноскопия желудка и ДПК, из них 10 – КТ брюшной полости. У 2-х (5/Ж и 14/Ж) больных отдаленные результаты были изучены методом анкетирования.

Для анализа статистической значимости различия между группами и признаков в группах с учетом числа объектов по каждому признаку нами были использован непараметрический метод – точный критерий Фишера. Статистически достоверными различия считали при уровне значимости (р) меньше 0,05. В случаях, когда доля наблюдений в одной из выборок была равна нулю, точку разделения групп увеличивали на единицу.

Результаты и их обсуждение

Непосредственно после операции осложнения развились у 4 из 7 пациентов в основной группе. У 3 больных отмечено нарушение эвакуации из желудка, причиной которого был рентгенологически подтвержденный Ру-стаз синдром. В 2 случаях клинические проявления Ру-стаз синдрома были купированы комплексной консервативной терапией. Третьему (4/М) пациенту на 12-е сутки была выполнена релапаротомия, так как консервативная терапия была неэффективной и сохранялся большой сброс желудочного содержимого по зонду. Нарушение функции Ру-петли было обусловлено вовлечением ее в инфильтрат в проекции головки

ПЖ. Выполнена передняя гастроэностомиа на длинной петле. У 4-й (5/Ж) больной возник дуоденальный свищ (отделяемое желчь с незначительным суточным дебитом), который закрылся самостоятельно через 10 дней.

В группе сравнения у 1-го (9/М) отмечена частичная несостоятельность цистоеюноанастомоза с небольшим дебитом отделяемого. Консервативная терапия в течение 4-х недель привела к закрытию свища. Повторных вмешательств в группе сравнения не было.

Летальных исходов в обеих группах не было. Все пациенты выписаны с выздоровлением.

Полученные результаты при обследовании больных в отдаленном периоде представлены в таблице 3.

Болевой синдром прошел у всех 5 больных в обеих группах.

У пациентки (2/Ж) основной группы язва дуоденоюноанастомоза, выявленная через 2 года после операции, хорошо контролируется курсами противоязвенной терапии. При последней контрольной ФГДС сохраняется небольшая гиперемия слизистой участка ДПК до анастомоза. Этой же больной через 3 года после операции была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. Вторую (3/Ж) больную периодически беспокоят чувство тяжести в эпигастрии, тошнота после еды и запоры. При рентгеноскопии желудка с контролем пассажа бария по кишечнику моторно-эвакуаторных нарушений функции желудочно-кишечного тракта не выявлено. Единственной жалобой у 3-го (4/М) больного является частый жидкий стул до 4–6 раз в сутки. Стул регулирует диетой и ферментными препаратами. При рентгеноскопии желудка у него первая порция бария эвакуируется через гастроэнтероанастомоз, затем практически весь барий проходит через Ру-петлю. Заброса бария в холедох нет.

В группе сравнения у 3-х (10/Ж, 11/Ж и 16/М) больных выявлен дуоденогастральный рефлюкс. У 1-й больной после резекции желудка по Витебскому отмечен демпинг-синдром средней степени тяжести. У 2-х больных (13/Ж и 16/М) развилась пептическая язва гастроэнаноанастомоза. В 1-м случае язва перфорировала через 6 месяцев после операции. В районной больнице пациентке выполнено ушивание перфоративного отверстия. Во время контрольного обследования выявлен эрозивный гастрит. Больной была предложена операция (торакоскопическая ваготомиа), от которой она воздержалась.

В анкетах пациенток (5/Ж и 14/Ж) указаний на болевую и/или диспепсический синдром не отмечено.

В изолированном виде выключение дуоденального пассажа мы применили при хроническом нарушении проходимости ДПК (артериомезентериальная компрессия, ХП) и внутрипанкреатических дивертикулах ДПК. В сочетании с фундопликацией это вмешательство выполнили при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе, который стал причиной развития рефлюкс-гастрита, эрозивного эзофагита и пищевода Барретта. Также выключение ДПК из пассажа пищи использовали в хирургическом лечении осложнений ХП в комбинации с другими оперативными пособиями (желчеотводящая и дренирующая кисту операции) в случаях, когда выполнение резецирующей операции было невозможно или нецелесообразно. В 2-х случаях (5/Ж и 13/Ж) выключение ДПК выполнили, прежде всего, для профилактики несостоятельности швов на ДПК и нарушения ее проходимости из-за возможного сужения просвета. Данное пособие оказалось оправданным. Возникший дуоденальный свищ (5/Ж) закрылся в течение 10 дней.

Таблица 3

	Основная группа	Группа сравнения	p
Пептическая язва анастомоза	1	2	0,79
Желчнокаменная болезнь	1*	0	0,34
Частый жидкий стул	1*	0	0,34
Дуоденогастральный рефлюкс	0	3	0,21
Демпинг-синдром	0	1	0,79
В с е г о	3 (2*)	6	0,05*

* – осложнения не связанные с особенностями примененной методики выключения дуоденального пассажа.

Причиной болевого синдрома при дивертикулах ДПК являются переход воспаления непосредственно на железу при дивертикулитах, механическое сдавление вирсунгова протока при переполнении дивертикула и заброс инфицированного содержимого дивертикула в панкреатические протоки при расположении фатерова сосочка в дивертикуле [8]. При хроническом воспалении ПЖ в ней развиваются необратимые дегенеративные изменения нервных волокон, работающие как триггер заболевания и обуславливающие хронический болевой синдром [1]. Пусковым механизмом возникновения болей в этих случаях может быть увеличение панкреатической секреции. Патогенетически обоснованным вмешательством в этих случаях является выключение ДПК из пассажа пищи. «Физиологический» покой ПЖ, который создается путем выключения механизмов естественной стимуляции панкреатической секреции, способствует купированию болевого синдрома. В обеих группах выключением дуоденального пассажа удалось добиться купирования упорного болевого синдрома.

Одним из методов выключения ДПК является операция Земляного. При условии отсутствия сопутствующей язвенной болезни и/или гиперсекреции при этой операции не требуется дополнительной ваготомии [7]. Частота осложнений в ближайшем после операции периоде, непосредственно связанных с методикой выключения ДПК, статистически значимо не отличается при сравнении обеих групп ($p = 0,07$). В основной группе в 3-х случаях отмечен Ру-стаз синдром. В 1-м (4/М) случае стойкий Ру-стаз синдром после операции Земляного, потребовавший релапаротомии, обусловлен вовлечением Ру-петли в инфильтрат головки ПЖ. На наш взгляд, снизить вероятность такого осложнения можно было проведением Ру-петли впередиободочно. Ошибочным также явилось формирование холедохоеюноанастомоза на одной и той же Ру-петле.

В отдаленном периоде в основной группе только в одном случае (развитие пептической язвы) осложнение связано с особенностями операции Земляного. К образованию язвы может приводить отсутствие ощелачивания желудочного содержимого панкреатическим соком и желчью [9].

Такое осложнение, как желчно-каменная болезнь, характерно для всех методик, выключающих ДПК из пассажа пищи. Причиной его является нарушение нейрогуморального меха-

низма регуляции моторики желчного пузыря. Анализируя наш небольшой опыт, считаем, что следует придерживаться рекомендаций авторов [5], считающих холецистэктомию обязательным этапом этой операции Земляного. Причиной диареи у 1-го пациента основной группы является внешнесекреторная недостаточность ПЖ в сочетании с алкогольной энтеропатией.

В группе сравнения развившиеся патологические синдромы (энтерогастральные рефлюксы, демпинг-синдром и пептическая язва гастроеюноанастомоза) обусловлены примененной методикой выключения дуоденального пассажа. Механизмы развития этих синдромов связаны прежде всего с утратой функции пилорического сфинктера. Причем частота этих осложнений в группе сравнения статистически значимо выше, чем в основной группе ($p = 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения операции Земляного для выключения дуоденального пассажа.

В широкой хирургической практике выключение ДПК из пассажа чаще производят выполнением пилорус-уносящих и пилорус-обходящих операций (гастроеюностомия, антрум-резекция с ваготомией, реже, классические резекции желудка по Бильрот II). Вряд ли операция Земляного станет альтернативой этим вмешательствам. Тем не менее, эта методика должна быть в арсенале хирурга. Особенностью операции Земляного является сохранение важного пилороантрального механизма регуляции желудочного пищеварения, что позволяет выполнить выключение двенадцатиперстной кишки с хорошими отдаленными результатами.

Литература

1. Егоров, В.И. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? (аналитический обзор) / В.И. [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 8. – С. 57–66.
2. Земляной, А.Г. Выключение двенадцатиперстной кишки в хирургическом лечении ее дивертикулов / А.Г. Земляной, В.Д. Вардосанидзе // Вестн. хир. – 1980. – № 8. – С. 154.
3. Ионин, В.П. Двухстороннее выключение двенадцатиперстной кишки в лечении хронического болевого панкреатита / В.П. Ионин // Тезисы XV Международной конференции хирургов-гепатологов. Казань, 17–19 сент.,

2008 г. // *Анналы хир. гепатол.* – 2008. – Т. 13. № 3. – С. 164.

4. *Сергеев, И.В.* Клиническое обоснование выбора операции при дуоденостазе : дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Сергеев. – Пенза, 1993. – 200 с.

5. *Critchlow, J.F.* Duodenojejunoscopy for the Pancreaticobiliary Complications of Duodenal Diverticulum / J.F. Critchlow, M.E. Shapiro, W. Silen // *Ann. Surg.* 1985. – V. 202. – № 1. – P. 56–58.

6. *Csendes, A.* A new physiologic approach for the surgical treatment of patients with Barrett's esophagus. Technical considerations and results in 65 patients / A. Csendes [et al.] // *Ann Surg.* – 1997. – V. 226, № 2. – P. 123–133.

7. *DeMeester, T.R.* Experimental and Clinical Results with Proximal End-to-End Duodenojejunoscopy for Pathologic Duodenogastric Reflux / T.R. DeMeester [et al.] // *Ann. Surg.* – 1987. – V. 206, № 4. – P. 414–424.

8. *Rizwan, M.M.* Duodenal diverticulum and associated pancreatitis: Case report with brief review of literature / M.M. Rizwan [et al.] // *World J Gastrointest Endosc.* – 2011. – V. 3, I. 3. – P. 62–63.

9. *Strignano, P.* Duodenal Switch Operation for Pathologic Transpyloric Duodenogastric Reflux / P. Strignano [et al.] // *Ann Surg.* 2007. – V. 245, № 2. – P. 247–253.

Г.М. Барванян

Тел.: 8-912-862-60-94

e-mail: Evgenii.Karamurzin@szgmu.ru

ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД – ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФОСМОТРОВ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

В.Н. Филатов¹, Ф.Н. Кадыров², М.Т. Югай³, И.Е. Рыбальченко⁴

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

² Центральный научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

³ Высшая школа экономики, Москва, Россия

⁴ Медико-санитарная часть, Астрахань, Россия

PROCESS APPROACH – INNOVATIVE TECHNOLOGY OF ORGANIZATION OF MEDICAL EXAMINATIONS IN A MEDICAL FACILITY

V.N. Filatov¹, F.N. Kadyrov², M.T. Yugay³, I.E. Rybalchenko⁴

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Federal research institute for Health Care organization and informatics, Moscow, Russia

³ Higher School of Economics, Moscow, Russia

⁴ Non-state health care organization «Medical and Health Protection Center», Astrakhan, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Обслуживание пациентов в каждом медицинском учреждении производится на основе сложных и разветвленных технологических процессов, управление которыми является весьма сложной задачей. В связи с этим в здравоохранении обращается все большее внимание на разработку и использование технологий процессного подхода, позволяющего существенно повысить качество управления и снизить его трудоемкость в медицинских организациях. В статье описывается последовательность и результаты внедрения процессного подхода в работу амбулаторно-поликлинического отделения медицинского учреждения.

Ключевые слова: управление качеством, процессный подход, процессы, моделирование, повышение производительности.

Service patients in each facility is based on complex and branched processes that are managed is very challenging. In this regard, in health care are increasingly turning their attention to the development and use of process technologies like, can significantly improve quality control and reduce its complexity in health care organizations. This paper describes the sequence and results of the implementation of the process approach to the work of the outpatient department of medical institutions.

Key words: quality management, process approach, processes, modeling, increase of throughput.

Введение

Последние годы развитие российского здравоохранения характеризуется все более интенсивным внедрением инновационных технологий в процессы управления медицинскими учреждениями. Одной из перспективных форм в данном аспекте является процессный подход. В рамках инновационной технологии процессного подхода в качестве процесса рассматривается упорядоченная совокупность действий всей организации или ее подразделений, направленная на создание результата, имеющего ценность для потребителя. В отличие от функционального подхода к управлению, процессный подход делает данную организацию ориентированной на результат: каждый сотрудник

организации понимает, что он должен сделать, в какие сроки уложиться и какого качества достигнуть для того, чтобы процесс, в котором он участвует, привел к желаемому результату. Стандарт ГОСТ-ISO 9001-2011 устанавливает требования к системе менеджмента качества в тех случаях, когда организация нуждается в демонстрации своей способности всегда поставлять продукцию, отвечающую требованиям потребителей и соответствующим обязательным требованиям, а также ставит своей целью повышение удовлетворенности потребителей. Стандарт направлен на применение «процессного подхода», и в соответствии с его положениями для успешной деятельности и достижения желаемого результата организация должна

осуществлять управление многочисленными взаимосвязанными процессами и применять системы идентификации и анализа взаимодействия процессов [1].

Процессный подход используется в организациях, работающих в различных секторах [2, 3], в том числе в российских [4, 5] и зарубежных [6, 7] медицинских учреждениях.

Преимущества процессного подхода проявляются в снижении операционных издержек, сокращении временных затрат на выполнение процедур и повышении точности их исполнения, повышении скорости реакции на изменения, улучшении использования основных фондов, повышении чувства ответственности сотрудников. Работа, организованная вокруг процессов, повышает управляемость бизнеса, заставляет организацию думать о том, что она делает, с позиции клиента и в терминах конечных результатов.

Цель исследования: увеличение количества профосмотров, сокращение очередей и создание инструментов, позволяющих гибко адаптировать ресурсы учреждения к возникающим потребностям. Работа проводилась на базе поликлинического отделения негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть» (МСЧ), г. Астрахань. Профосмотры играют существенную роль в работе МСЧ, поскольку они не только формируют значительную часть рабочего объема, но и приносят до четверти всех доходов от оказания амбулаторно-поликлинической помощи. В 2012 г. в МСЧ было проведено около 20 тысяч профосмотров.

Материал и методы

Объект исследования – построение процессов проведения профосмотров в НУЗ «МСЧ».

Задачами работы явились:

- 1) декомпозиция профосмотра на отдельные процессы, описание существующих процессов и построение модели «как есть»;
- 2) анализ построенной модели и выявление «узких мест»;
- 3) построение модели «как надо»;
- 4) составление плана действий, переводящих модель «как есть» в модель «как надо».

На первом этапе работы был проведен анализ количества профосмотров, проведенных за предыдущие 12 месяцев. Затем был описан и отображен графически алгоритм проведения профосмотра.

В результате декомпозиции профосмотр был разложен на 23 его составляющих. Каждый из выделенных процессов был охарактеризован по следующим признакам:

- процесс является основным или вспомогательным?
- в процессе есть индивидуально ответственный?
- процесс необходим?
- процесс можно передать?
- процесс можно совместить?

Затем были проведены хронометрические замеры как длительности самих процессов, так и времени их ожидания. По данным хронометрии была рассчитана производительность всех процессов и проведено сопоставление производительности каждого процесса с количеством пациентов на пике нагрузки.

На основании совокупности данных, полученных на первом этапе, была построена модель «как есть». Данные о количестве профосмотров за предыдущие 12 месяцев, приведены на рис. 1.

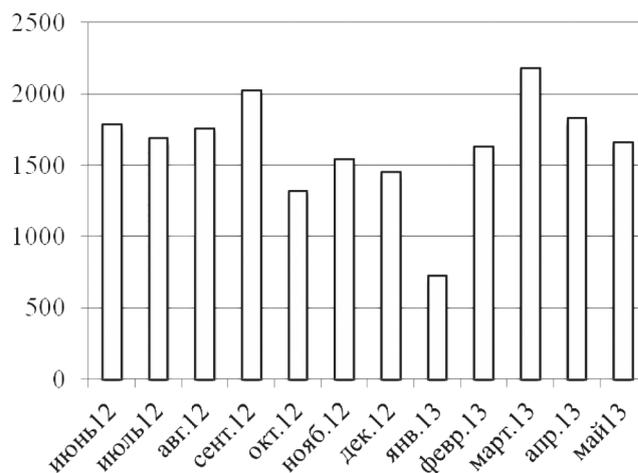


Рис. 1. Распределение количества профосмотров по месяцам

График показывает неравномерность распределения количества профосмотров по месяцам. Еще лучше эта неравномерность видна на графике отклонения количества профосмотров от среднемесячного значения (рис. 2).

Отклонения от среднемесячного значения в 6 месяцах превысили 10% и составили 24%, 19%, 11%, 56%, 32% и 12%. Эта информация важна для рационального планирования потоков пациентов, поскольку отклонения в ту или другую сторону приводят либо к избыточной нагрузке, либо к недозагрузке мощностей учреждения.

Схематично последовательность проведения профосмотра представлена на рисунке 3.

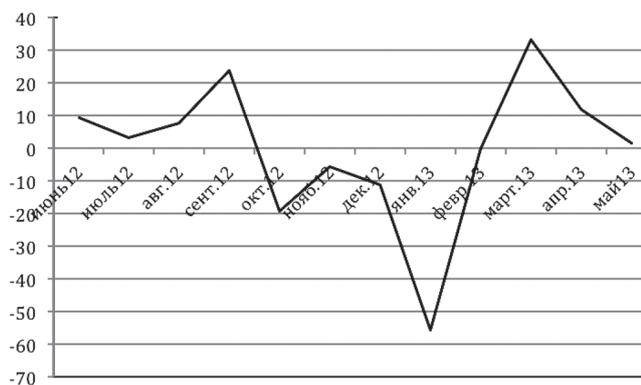


Рис. 2. Отклонение количества профосмотров от среднемесячного значения (%)

Подготовка к проведению профосмотров производится заранее – согласно полученным спискам для каждого пациента готовится необходимая документация. Отправной точкой профосмотра является регистратура, где все прибывшие пациенты оформляют информированное согласие, согласие на обработку персональных данных и получают маршрутный лист и направления. Затем происходит сдача крови и мочи на анализ, после чего общий поток разделяется на 15 подпотоков в соответствии с количеством необходимых приемов узких специалистов и специализированных исследований. После этого потоки пациентов опять объединяются на приеме терапевта и далее профпатолога.

Декомпозиция профомотра и анализ составляющих его процессов представлен в таблице 1.

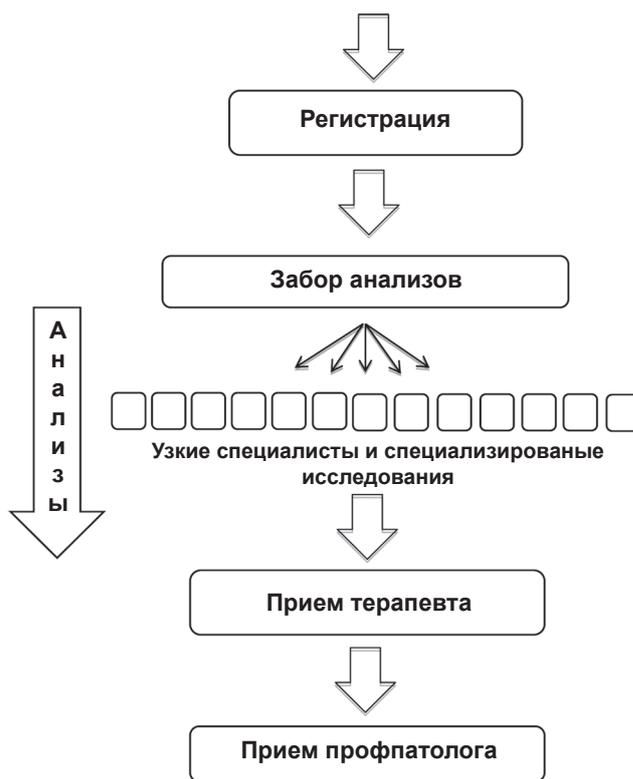


Рис. 3. Схема проведения профосмотра

Таблица 1

Декомпозиция профосмотра и анализ отдельных процессов

Процесс	Вид процесса	Ответственный	Процесс нужен?	Процесс может быть передан?	Процесс может быть совмещен с другим процессом?
Получение списков	Вспомогательный	Администратор	Да	Да	Да
Подготовка маршрутных листов	Вспомогательный	Администратор	Да	Да	Да
Подготовка документов: информированного согласия, согласия на обработку персональных данных, талонов на прием к терапевту, талонов на прием и анализы	Вспомогательный	Администратор	Да	Да	Да
Регистрация и получение документов	Вспомогательный	Администратор	Да	Да	Да
Получение направления на забор крови	Вспомогательный	Администратор	Да	Да	Да

Процесс	Вид процесса	Ответственный	Процесс нужен?	Процесс может быть передан?	Процесс может быть совмещен с другим процессом?
Забор крови	Основной	Ст. м/с хир. отд.	Да	Нет	Нет
Сдача мочи	Основной	Зав. лаб	Да	Нет	Нет
Проведение анализов	Основной	Зав. лаб	Да	Нет	Нет
ЭКГ	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Флюорография	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Спирометрия	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Аудиометрия	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием инфекциониста	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием хирурга	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием офтальмолога	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием ЛОР	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием психиатра	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием нарколога	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием дерматовенеролога	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием невролога	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием гинеколога	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием терапевта	Основной	Зав. отд профилактики	Да	Нет	Нет
Прием профпатолога и выдача заключения	Основной	Зав. отд профилактики	Да, в 10% случаев	Нет	Нет

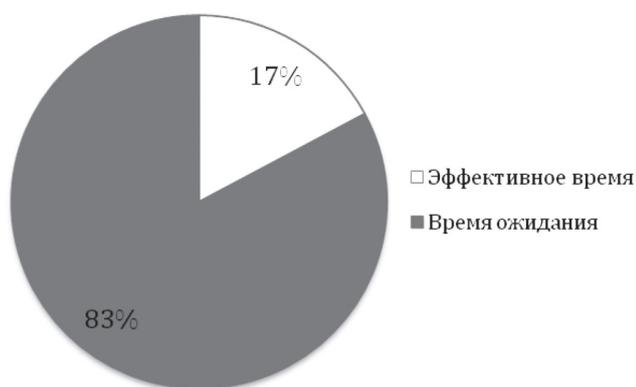


Рис. 4. Соотношение эффективного времени и времени ожидания при проведении профосмотров

Хронометрические замеры показали, что длительность ожидания процессов значительно превышает длительность самих процессов (рис. 4). При этом максимальное время ожидания было зафиксировано в местах прохождения общего потока. В целом при общей длительности профосмотра 326 минут, суммарное время ожидания составило 270 минут, или 83% от всего затраченного времени.

Хронометрические данные также позволили вычислить производительность каждого процесса и сопоставить ее с количеством пациентов на пике нагрузки. При пиковой нагрузке 40 пациентов в час производительность в местах движения общего потока составила: в регистратуре – 35 пациентов в час, в кабинете забора крови – 45 пациентов в час, на приеме терапевта – 21 пациент в час, на приеме профпатолога – 24 пациента в час. Узкое место возникает уже в регистратуре

из-за неравномерности прихода пациентов – около 70% пациентов прибывают с 8.00 до 8.30 утра, что приводит к образованию длинной очереди. При этом производительность работы регистратуры значительно зависит от количества пациентов, пришедших на профосмотр вне плана. Поскольку для них все необходимые документы готовятся не заранее, а в момент регистрации, среднее время на регистрацию одного пациента увеличивается с 1,7 до 3,5 минут.

Анализ рабочих процессов показал, что все четыре вспомогательных процесса, а именно:

- составление предварительных списков;
- подготовка маршрутных листов и направлений в соответствии с факторами профессиональной вредности;
- подготовка информированных согласий, согласий на обработку персональных данных;
- регистрация и выдача документов не являются необходимыми и могут быть переданы, например, в отдел кадров предприятия или совмещены с другими процессами.

Кроме этого, в 90% случаев допуск к работе может быть оформлен на основании заключений врачей и данных исследований, проведенных в процессе профосмотра, и только в 10% требуется вмешательство профпатолога.

Таким образом, в действующей модели профосмотров были найдены следующие узкие места:

- неравномерность количества профосмотров по месяцам, приводящая к избыточной нагрузке, либо к недогрузке мощностей учреждения;
- неравномерность прибытия пациентов на профосмотр, приводящая к возникновению пиковой нагрузки;
- несоответствие желательной и реально возможной производительности профосмотра на пике нагрузки;
- «лишние» процессы.

На основании полученных данных была построена модель «как надо», исправляющая недостатки и ликвидирующая узкие места существующей модели. Важным изменением алгоритма явилось решение об удаленной регистрации через сеть Интернет с помощью специального программного обеспечения, осуществляющего:

- удаленную регистрацию в соответствии с наличием свободных мест в графике проведения профосмотров;
- автоматическое назначение видов исследований и приемов врачей в соответствии с введенными факторами профессиональной вредности

с генерированием маршрутного листа и назначений;

- распечатка информированных согласий и согласий на обработку персональных данных установленной формы самим пациентом;
- формирование уточненных списков пациентов на прохождение профосмотра.

Такое изменение алгоритма решает сразу несколько задач: обеспечивает равномерное заполнение расписания и убирает пиковые нагрузки, сокращает общее время профосмотра, автоматизирует маршрутизацию и формирование медицинской документации, высвобождает персонал.

Следующим мероприятием, позволяющим добиться равномерности потока пациентов, является предварительное планирование количества персонала на этапах проведения профосмотров – в особенности в местах движения общего потока, в зависимости от предполагаемого количества профосмотров. Кроме того, анализ показал, что возникновение очередей связано не только с несоответствием производительности процесса рабочей нагрузке, но и с неравномерным распределением пациентов, связанным с препятствиями для механизмов «саморегулирования». Внутренняя планировка помещений устроена таким образом, что двери только части кабинетов выходят в общий холл, где пациенты сами могут определять последовательность прохождения этапов профосмотра в зависимости от длины очереди в тот или иной кабинет. Что касается кабинетов, находящихся вне зоны прямой видимости, то информация об их загруженности у пациентов отсутствует. Поэтому трансляция видеоизображения длины очереди к удаленным кабинетам на телемонитор в общий холл может помочь достижению равномерности в распределении потоков пациентов.

Следующим решением, которое могло бы существенно сократить время проведения профосмотра, является изменение алгоритма работы профпатолога с исключением посещения профпатолога из списка обязательных этапов прохождения профосмотра и заочный анализ результатов с последующим вызовом пациентов в случае возникновения такой необходимости. Такой порядок приема представляется абсолютно логичным, поскольку вмешательство профпатолога требуется менее, чем в 10% случаев. Однако заочное оформление заключения вступает в противоречие с «Порядком проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований)

работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», установленным приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 15.05.2013), требующим выдачи заключения по результатам проведения медицинского осмотра незамедлительно и на руки. Отмена Минздравом требования о выдаче заключения «незамедлительно и на руки» создаст гораздо больше логистической гибкости для организа-

ций, проводящих профосмотры и удобств для пациентов.

Альтернативным сценарием может быть прохождение терапевтами специализации по профпатологии, что позволит объединить 2 приема – терапевта и профпатолога в один.

Реализации вышеописанных мер позволяет существенно увеличить эффективность работы и достичь показателей, представленных в таблице 2.

Таблица 2

Существующие и целевые показатели

Параметры	Модель «как есть»	Модель «как надо»	Изменение показателя
Количество профосмотров в день	до 100	до 160	+60%
Время проведения профосмотра (мин)	360	260	-28%
Максимальное суммарное время ожидания (мин)	270	140	-48%
Максимальное время ожидания забора крови, приема терапевта и профпатолога (мин)	83	20	-76%
Максимальное время ожидания приема специалистов и исследований (мин)	25	5	-80%
Время проведения	8.00–17.00	8.00–15.30	

В заключение этапа был разработан план действий по переходу от модели «как есть» к модели «как надо», который определял ответственного за весь проект в целом и включал конкретные меры с указанием ответственного и срока исполнения.

Реализация плана действий началась в октябре 2013 г. Контрольное обследование процессов при проведении профосмотров проведено через 6 месяцев после начала реализации. За это время были реализованы следующие меры: создана и частично внедрена в работу программа для удаленной регистрации, стало регулярной практикой предварительное планирование ресурсов на этапах профосмотра, перед кабинетом, находящимся вне зоны прямой видимости, установлена видеокамера, транслирующая информацию о состоянии очереди, изменен график питания врачей, принимающих участие в профосмотрах. Неполная реализации намеченных мер к моменту контрольного обследования была связана как с внешними, так и с внутренними причинами. Основным внешним фактором явилось нежелание либо неспособность организаций, присылающих сотрудников на профосмотр, пользоваться системой удаленной регистрации, а также формировать предварительную информацию о количестве

и составе сотрудников. Внутренним фактором, тормозящим реализацию плана действий, явилось сопротивление рядового медицинского персонала изменениям и отходу от привычных алгоритмов работы.

Тем не менее, даже частичная реализация плана действий увеличила производительность процесса проведения профосмотров на 40% и привела к отсутствию очередей на всех этапах. Как ожидается, дальнейшее внедрение намеченных мер будет сопровождаться дополнительным ростом производительности.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенной работы показывают, что процессный подход может существенно повысить производительность работы. Однако его практическое внедрение требует соблюдения следующих условий:

- 1) заинтересованности и готовности руководства учреждения к реализации проекта и наличие команды на уровне управленческого звена;
- 2) четкой постановки целей и задач проекта;
- 3) многофакторного анализа процесса;
- 4) разработки плана действий с зонами ответственности и сроками реализации;
- 5) регулярного контроля и информирования о ходе внедрения внутри организации.

Но и соответствие всем перечисленным условиям не избавит организацию от необходимости преодоления сопротивления, связанного как с внешними, так и с внутренними причинами. Однако успешная реализация может оказаться полезной не только в части улучшения процессов – она также способна поднять самооценку сотрудников, убедить их в собственной компетентности и профессионализме и создать атмосферу стремления к непрерывным улучшениям. Процессный подход приводит также к заменному снижению трудоемкости процессов управления на всех тех уровнях, где произошло его внедрение. Иными словами, процессный подход, являясь эффективной инновационной технологией организации лечебно-профилактической деятельности медицинских учреждений, способствует повышению эффективности здравоохранения и повышению качества медицинского обслуживания.

Заключение

По итогам проведенной работы можно сделать следующие выводы: внедрение процессного подхода позволяет повысить производительность и качество ряда медицинских процессов без материальных затрат. К таким процессам относятся те, которые регулярно повторяются во времени и могут быть стандартизованы. В первую очередь к подразделениям с преобладанием таких процессов относятся операционные блоки стационаров, диагностические подразделения поликлиник (например, функциональная диагностика), клиничко-диагностические лаборатории, приемные отделения.

В.Н. Филатов
e-mail: *Fvn2@yandex.ru*

Литература

1. *Межгосударственный стандарт ГОСТ-ISO 9001-2011. Системы менеджмента качества. Требования.* Москва. Стандартиформ 2012.
2. *Сооляттэ, А.Ю.* Как получить эффект от внедрения процессного подхода в компании? // *А.Ю. Сооляттэ // Методы менеджмента качества.* – 2009. – № 11. – С. 28–35.
3. *Собакарева, А.В.* Процессный подход и мероприятия по устранению проблем его внедрения на российских предприятиях / *А.В. Собакарева // Вестник МГТУ.* – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 279–283.
4. *Бедорева, И.Ю.* Применение процессного подхода в системе управления качеством медицинской помощи / *И.Ю. Бедорева [и др.] // Хирургия позвоночника.* – 2007. – № 4. – С. 62–72.
5. *Стрельников, А.В.* Процессный подход к организации урологической помощи в многопрофильном стационаре / *А.В. Стрельников, А.И. Соляник, Е.М. Карташов // Компетентность.* – 2012. – № 1. – С. 44–52.
6. *Helfert, M.* Challenges of business processes management in healthcare: Experience in the Irish healthcare sector / *M. Helfert // Business Process Management Journal.* – 2009. – Vol. 15, Iss: 6. – P. 937–952.
7. *Bertolini, M.* Business process re-engineering in healthcare management: a case study / *M. Bertolini [et al.] // Business Process Management Journal.* – 2011. – Vol. 17, Iss: 1. – P. 42–66.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок, О.А. Никишина, Н.В. Ульянова
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

PROSPECTS OF APPLICATION OF NEUROTROPHIC FACTORS IN CLINICAL NEUROLOGY

M.G. Sokolova, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, V.S. Demeshonok, O.A. Nikishina, N.V. Ulyanova
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В обзоре дана характеристика нейротрофических факторов – полипептидных соединений, участвующих в регуляции процессов дифференцировки и роста нервной ткани. Рассмотрен вопрос возможного применения нейротрофинов в диагностике и лечении нервных болезней.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга, фактор роста нервов, нейротрофин-3, нейротрофин-4, глиальный нейротрофический фактор, цилиарный нейротрофический фактор.

In the review, the characteristic of neurotrophic factors – polypeptide compounds involved in the regulation of the processes of differentiation and growth of nerve tissue. Considered the possible application of neurotrophins in the diagnosis and treatment of nervous diseases.

Key words: neurotrophic factors, nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4), glial cell derived neurotrophic factor (GDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF).

Введение

Изучение процессов, обеспечивающих жизнеспособность нейрона, напрямую связаны с исследованиями роли нейротрофических факторов (НТФ) в функционировании центральной и периферической нервной системы. НТФ – это полипептидные соединения, которые синтезируются нейронами и клетками глии и участвуют в регуляции процессов роста, дифференцировки и обеспечения жизнеспособности нервной ткани. В 1968 г. учеными Ритой Леви-Монтальчини и Стэнли Коэном был выделен и очищен до гомогенного состояния первый представитель этого класса белковых молекул – фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF). Это открытие, отмеченное присуждением Нобелевской премии, впоследствии повлекло за собой бурное развитие данного направления и открытие других нейротрофических факторов. NGF явился родоначальником особой и наиболее специфической по своей биологической активности группы факторов, получившей название семейства нейротрофинов. Нейротрофины – это белки, имеющие высокомолекулярные аминокислотные последовательности, и способные образовывать гомодимеры. Димеризация является непременным условием для осуществ-

ления биологических функций нейротрофинов. Наиболее изучены нейротрофины, близкие друг к другу по структуре: фактор роста нервов (NGF), фактор роста, выделенный из головного мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), а также нейротрофин-6 (NT-6) и нейротрофин-4/5 (NT4/5). Также к нейротрофическим факторам относятся два подсемейства: подсемейство глиального фактора (glial cell derived neurotrophic factor – GDNF) и подсемейство цилиарного фактора (ciliary neurotrophic factor – CNTF).

Общая характеристика нейротрофинов.

В организме НТФ синтезируются клеткой-мишенью, диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона (спрутингу) и ветвлению дендритов (арборизации) [1]. В результате аксон достигает клетки-мишени и устанавливает с ней синаптический контакт. НТФ могут действовать как локально, в пределах одной клеточной популяции, так и дистанционно, циркулируя с током крови в организме [2].

С этим свойством НТФ связана различная степень нейроспецифичности полипептидов. BDNF и NT4/5 синтезируются не только

нейронами, но и другими тканями в организме. NGF, NT-3 и GDNF имеют более выраженную нейроспецифичность, так как синтезируются преимущественно нейронами и клетками астроглии. Действие НТФ на нейрон осуществляется через контакт лиганд полипептидов и тирозинкиназными рецепторами (Trk-A, Trk-B, Trk-C), а также с низкоаффинным рецептором p75 [3]. Путем взаимодействия с p75NTR-рецептором нейротрофины могут индуцировать апоптоз, все остальные функции осуществляются путем взаимодействия с тирозинкиназными рецепторами [4]. Процесс взаимодействия НТФ с рецепторами недостаточно изучен, и этот вопрос остается дискуссионным: один нейротрофин может соединяться не только со специфичным для него рецептором, но и контактировать с другими типами тирозинкиназных рецепторов, осуществляя систему рецепторных перекрытий. Активность процесса перекрытий зависит и от этапа развития индивидуума (эмбриональный или постнатальный период), и от состояния внутренней среды организма. Так, NT-3 активизирует Trk-C тирозинкиназный рецептор и низкоаффинный рецептор p75, но также может вторично контактировать и с другими тирозинкиназными рецепторами: Trk-A, Trk-B [5]. Возможно, что более расширенные рецепторные перекрытия связаны с активацией низкоаффинного рецептора p75, который не передает непосредственно сигнал от нейротрофинов, но способен повышать реактивность тирозинкиназных рецепторов для взаимодействия с лигандами НТФ. В свою очередь, одним из факторов активации низкоаффинного рецептора p75 является синтез полипептидов, относящихся к факторам некроза опухоли (TNF), которые влияют на активность иммунной системы и отражают состояние гомеостаза организма [6]. Данная группа рецепторов опосредует сигнал от ряда эндогенных веществ, включающих инсулин, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor – PDGF). Эти рецепторы сформированы одной полипептидной цепью, которая пронизывает цитоплазматическую мембрану, образуя три домена: лигандсвязывающий экстрацеллюлярный, трансмембранный и интрацеллюлярный. В случае контакта НТФ с рецептором происходит аллостерическое изменение тирозинкиназной активности в цитоплазматическом домене рецептора. Первый этап включает перекрестное фосфорилирование множественных остатков тирозина двух рецепторных субъединиц внутри интрацеллю-

лярного домена. Этот процесс является сигналом к началу связывания других внутриклеточных белков, тирозиновые остатки которых фосфорилируются рецептором и таким образом активируются [7]. Специфичность клеточного ответа детерминируется специфичными для данной клетки комбинациями белков, которые присоединяются к рецепторам факторов роста. НТФ запускают механизм, который регулирует клеточный рост и дифференцировку посредством активации каскада протеинкиназ, известных как митогенактивируемые протеинкиназы (mitogen activated protein kinas – MAP kinase pathway) [8]. Активация этого пути инициируется фосфорилированием тирозинов белка Grb2, содержащего SH2- и SH3-домены (src homology region). В итоге ряда каскадных реакций фосфорилируемая MAP-киназа проходит через ядерную мембрану и в ядре фосфорилирует различные факторы транскрипции гена. Возникающие изменения транскрипции гена инициируют процессы пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности нейрона.

Надо отметить, что функциональное разнообразие влияний нейротрофинов на клетку осуществляется не с помощью огромного набора факторов, а путем сложных комбинаций взаимодействия небольшого числа полипептидов с рецепторным аппаратом нейрона, обеспечивая пластичность нервной ткани и формируя механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций. Эти белки предотвращают дегенерацию нейронов и стимулируют выживание разных типов нервных клеток, что является предпосылкой для рассмотрения их в качестве возможных лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний. К настоящему времени стало очевидно, что НТФ играют важную роль в защите мозга при ишемических повреждениях, так как механизм гибели нейронов в значительной степени зависит не столько от абсолютного количества нейротоксических веществ, сколько от дефицита нейротрофической поддержки [9]. Недостаток синтеза НТФ способствует гибели нервных клеток в результате некроза и ускоряет процессы апоптоза. Основным методическим подходом, позволившим углубить наши знания о функциях НТФ, стало изучение способности нейронов выживать в первичных диссоциированных культурах в присутствии рекомбинантных НТФ [10]. Большая часть выводов, сделанных на основании экспериментов

с первичными культурами нейронов, получила подтверждение при анализе нейронных популяций у животных с направленно инактивированными генами НТФ и их рецепторов [11]. Было установлено, что те НТФ, которые необходимы для определенных групп нейронов *in vivo*, способны поддерживать выживаемость первичных культур этих же самых нейронов *in vitro* [12]. Эксперименты с культурами нейронов показали, что разные типы нейронов требуют разных НТФ и что некоторые клетки на определенном этапе индивидуального развития чувствительны сразу к нескольким факторам, а другие – ни к одному из известных [13]. Развитие нервной системы сопровождается сложным последовательным переключением чувствительности к НТФ в определенных популяциях нейронов. Очевидно, что такая сложная система требует регуляции не только, и даже не столько на уровне индукции сигнала (т.е. продукции НТФ), но и на уровне восприятия нейронами этого сигнала (т.е. организации рецепторов). Это показано на примере ишемического повреждения мозговой ткани, в развитии которой огромное значение имеет недостаточность трофического обеспечения. Механизмы некротических и репаративных процессов зависят от соотношения генетически запрограммированных процессов апоптоза и антиапоптозной защиты [14]. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез НТФ и построение рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих факторы роста, ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям [15]. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень НТФ обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его. Таким образом, важным направлением вторичной нейропротекции является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами.

BDNF – димер с общим молекулярным весом 27,2 кДа, структурно сходен с NGF. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. BDNF участвует в развитие дорзальных и вентральных участков нейрональной структуры. В центральной нервной системе обнаружены

как зрелые формы BDNF, так и предшественники – proBDNF [16]. По данным ряда авторов, выявлен «жизненный» биоритм данного нейротрофина у людей, согласно которому более низкие уровни BDNF, регистрируемые в заднелобной зоне коры, определяются в младенческом и подростковом возрасте. Пик BDNF приходится на молодые годы и относительно постоянные уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [17]. Представляют интерес полученные в последнее время данные о взаимосвязи экспрессии BDNF с активностью глутаматных рецепторов, широко представленных в центральной нервной системе. Предполагается, что посредством AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изо-азолепропионовая кислота), которые принимают участие в опосредуемой глутаматом передаче возбуждающих сигналов, BDNF контролирует баланс глутамат- и ГАМК-ергической систем. В свою очередь, баланс между глутаматергической и ГАМК-ергической системами контролирует уровень экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF модулирует постсинаптическое торможение ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Исследованиями ряда авторов установлено, что увеличение экспрессии BDNF в мозге происходит путем активации AMPA-рецепторов. BDNF обладает широким рядом функциональных свойств. В период развития нервной системы он вовлечен в процесс формирования синапсов, процессы дифференцировки, созревания и выживания нейронов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF – нейропротекция, возможно, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой аксотомией [18].

NT-3 и NT-4. Эти нейротрофические факторы поддерживают различные популяции нейронов в центральной и периферической нервной системе. NT – это секретируемые белки, выявляемые в кровотоке, которые способны подавать отдельным клеткам сигналы на выживание, дифференцировку или рост [19]. Нейротропины действуют, предотвращая инициацию апоптоза в нейроне [20]. Они также индуцируют дифференцировку клеток-предшественников, что способствует образованию нейронов. NT-3 и NT-4 играют важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в регенерации поврежденных нейрональных структур. NT-3 играет роль в развитии симпатической нервной системы. Хотя в мозге подавляющее большинство нейронов формируется в процессе эмбрио-

нального развития, мозг взрослых частично сохраняет способность к нейрогенезу, именно эти процессы контролируют и стимулируют NT-3 и NT-4. NT-3 способен стимулировать наибольшее количество популяций нейронов, так как активирует все тирозинкиназные рецепторы [21]. NT-3 увеличивает выживаемость допаминергических нейронов стриатум-паллидарной системы и предотвращает дегенерацию норадренергических клеток Locus ceruleus [22]. Известно, что концентрация NT-3 меняется у больных с шизофренией, так лобные и теменные доли головного мозга имеют значительно сниженное содержание NT-3 [23]. У больных со спинальной мышечной атрофией выявлена недостаточная экспрессия мРНК NT-3 [24]. Способность NT-3 стимулировать репарацию поврежденных клеток может иметь терапевтическое приложение.

NT-4 представляет собой димерный полипептид с общей массой 28 кДа. Образуется из макромолекулярного предшественника и является полипептидом, включающим 119 аминокислотных остатков. Его структура на 50% гомологична структуре NGF и BDNF. Действие NT-4 осуществляется в основном через рецептор Trk-B. Экспрессируется многими тканями человека и во многих зонах мозга. Фактор способствует выживанию и дифференцировке нейронов различных популяций, включая спинальные нейроны, базальные холинергические нейроны переднего мозга, нейроны гиппокампа и гранулярные клетки мозжечка [25]. NT-4 предупреждает гибель двигательных нейронов в перинатальном и постнатальном периодах. Наряду с BDNF NT-4 ускоряет образование дендритов в пирамидных клетках коры за счет аутокринного механизма [26]. Подобно другим нейротрофинам, NT-4 влияет на активность норадренергических структур в голубом местечке (Locus coeruleus), а также допамин-, ГАМК-, и серотонинергические нейроны в черной субстанции [27]. Недостаточная экспрессия NT-4 ведет к незначительной гибели сенсорных нейронов мышей, указывая на ограниченную роль фактора в нейропротекции развивающихся и зрелых клеток. Трофные (обеспечение выживаемости) и тропные (направление роста аксонов) свойства нейротропинов служат основанием для их возможного использования в лечении различных типов нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, а также невропатий различного генеза [10].

GDNF, выделенный из линии глиальных клеток – гликозилированный гомодимер с молекулярным весом 33–45 кДа, синтезируется практически во всех областях центральной и периферической нервной системы. GDNF рассматривается как аутокринный регулятор нервно-мышечной активности, влияет на рост аксонов и экспрессию генов нейрональной регенерации [28]. Фактор способствует сохранению различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы, включая допаминергические нейроны среднего мозга, клеток Пуркинье, нейронов зрительной системы, мотонейронов спинного мозга. Экзогенное введение GDNF животным в моделях болезни Паркинсона при утрате до 70% допаминергических клеток в черном веществе головного мозга оказывает сильное нейропротективное действие [29]. Недавно были обнаружены новые нейротрофические факторы семейства GDNF: нейротурин (NTN), способный стимулировать жизнеспособность симпатических нейронов, персефин (PSP) способствующий выживанию допаминергических нейронов среднего мозга и двигательных нейронов и артемин (ARTN) является фактором выживания сенсорных и симпатических нейронов в культуре [30].

CNTF первоначально был идентифицирован как трофический фактор парасимпатических нейронов 8-дневного куриного эмбриона. Предполагают, что при внутриклеточном хранении фактор CNTF является молекулой, ассоциированной с повреждением ЦНС, обеспечивая поврежденным нейронам трофическую поддержку и выживание после травмы [31]. Человеческий CNTF представляет собой одноцепочный полипептид из 200 аминокислотных остатков с молекулярным весом 22,7 кДа. Функционально CNTF показал активность как фактор выживания и дифференцировки клеток нервной системы. Последующие исследования *in vitro* показали стимулирующую активность по отношению к нейронам сенсорных (заднекорешковых) ганглиев, мотонейронам и симпатическим нейронам [32]. Высокие концентрации CNTF могут индуцировать апоптоз. Ряд авторов предполагают, что CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток.

Результаты и их обсуждение

Применение нейротрофических факторов в лечении неврологических заболеваний имеет широкие перспективы – может использоваться в терапии острой и хронической ишемии мозга,

а также у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Факторы роста, представляющие собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами для лечения инсульта, так как обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами. В 70-х годах в экспериментальных исследованиях установлено защитное влияние фактора роста нервов (NGF) на выживаемость нейронов, состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза в условиях ишемии. Известно, что нейротрофические факторы могут проявлять защитное действие при моделировании повреждений мозга, вызванных специфическими нейротоксинами [33]. Наблюдаемые нейропротекторные эффекты модуляторов AMPA-рецепторов имеют трофическую природу и проявляются в активации роста нейронов черной субстанции, что может свидетельствовать о замедлении гибели нейронов и активации репаративных процессов у пациентов с болезнью Паркинсона. Недавно были получены положительные результаты прямого введения нейротрофических факторов в паренхиму мозга [34]. В экспериментальных работах доказано, что именно баланс в системе трофических и ростовых факторов обеспечивает сохранение ткани мозга в критические периоды, предохраняя ее от повреждающего действия деструктивных агентов. Однако на пути применения НТФ в терапевтических целях выявлен ряд преград: прежде всего это значительные размеры полипептидной молекулы нейротрофина, не позволяющие ему проникать через гематоэнцефалический барьер, а введение их в цереброспинальную жидкость не дало положительного эффекта [35]. Не решена проблема защиты нейронов от нейротоксического повреждения, которое имеет место при дегенеративных заболеваниях ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) [36]. При усилении экспрессии генов, кодирующих НТФ, происходит активация метаболических процессов, но в то же время увеличиваются энергозатраты в клетке и на фоне уже измененного метаболизма это приводит к более выраженным нейротоксическим повреждениям нейрона. Многие нейроны реагируют на нейротрофические факторы как *in vitro*, так и *in vivo* у экспериментальных животных. Однако назначение отдельных нейротрофических факторов больным с нейродегенеративными заболеваниями и полиневропатиями не приводят к значительному улучшению состояния больных. По-видимому, эти заболевания не свя-

заны со специфической недостаточностью нейротрофических факторов. На данном этапе изучения нейротрофических факторов мы имеем разрозненную информацию, касающуюся воздействия отдельных нейротрофических факторов на нейрон, а ведь в организме одновременно синтезируются и оказывают свое регулирующее влияние сразу несколько факторов. Поэтому, по нашему мнению, дальнейшее изучение взаимодействия нейротрофических факторов и нервной ткани должно быть направлено на исследование различных комбинаций активации определенных рецепторов определенными нейротрофическими факторами. Эти комбинации осуществляют свое влияние на жизнедеятельность нейрона, функционирующего как в нормальных условиях, так и при возникновении различных патологических состояний в качестве защитных реакций. В дальнейшем возможно использование таких нейротрофических комбинаций у больных с неврологическими заболеваниями в терапевтических целях. Изучение нейротрофической регуляции, возможно, позволит раскрыть звенья патогенеза апоптозозависимых нейродегенеративных заболеваний.

Выводы

Проводя исследования по определению содержания нейротрофических факторов в крови у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями на разных стадиях болезни, мы сможем получить ценную информацию о степени прогрессирования заболевания, а также оценить адекватность применяемой терапии.

Литература

1. *Siegel, S.* Ciliary neurotrophic factor is required for motoneuron sprouting / S. Siegel [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2000. – V. 166. – P. 205–212.
2. *Matusica, D.* Local versus long-range neurotrophin receptor signalling: Endosomes are not just carriers for axonal transport / D. Matusica [et al.] // *Dev. Biol.* – 2014. – V. 5. – P. 84–95.
3. *Chapleau, C.A.* Divergent roles of p75NTR and Trk receptors in BDNF's effects on dendritic spine density and morphology/ C.A. Chapleau [et al.] // *Neural Plast.* – 2012. – № 3. – P. 27–31.
4. *Urbaniak, A.* P75NTR receptor-role in cell growth and apoptosis / A. Urbaniak // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 19 – P. 312–317.
5. *Blais, M.* Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and glial-derived neurotrophic factor enhance angiogenesis

- in a tissue-engineered in vitro model / M. Blais [et al.] // *Tissue Eng Part.* – 2013. – № 9. – P. 55–64.
6. *Ventura, E.* Selective targeted delivery of the TNF-alpha receptor p75 and uteroglobin to the vasculature of inflamed tissues: a preliminary report / E.Ventura [et al.] // *BMC Biotechnol.* – 2011. – № 10. – P. 104–110.
7. *Peterson, J.L.* The role of endogenous epidermal growth factor receptor ligands in mediating corneal epithelial homeostasis / J.L. Peterson [et al.] // *Invest Ophthalmol.* – 2014. – V.55, № 5. – P. 75–80.
8. *Gurgis, F.M.* Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in neuroinflammation, heat shock protein 27 phosphorylation, and cell cycle: role and targeting / F.M. Gurgis [et al.] // *J. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 85, № 2. – P. 145–156.
9. *Dabidi, R.V.* Endurance exercise training and diferuloyl methane supplement: changes in neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead in rat brain / R.V. Dabidi [et al.] // *J. Biol Sport.* – 2013. – V. 30, № 1. – P. 6–10.
10. *Davies, A.M.* The role of neurotrophins in the developing nervous system / A.M. Davies [et al.] // *J. Neurobiol.* – 1994. – V. 25, № 11. – P. 1134–1148.
11. *Forgie, A.* In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie [et al.] // *J. Neurosci.* – 2000. – № 12. – P. 70–76.
12. *Hawryluk, G.W.* In vitro characterization of trophic factor expression in neural precursor cells / G.W. Hawryluk [et al.] // *Cells Dev.* – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 32–47.
13. *Slotkin, T.A.* Targeting of neurotrophic factors, their receptors, and signaling pathways in the developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo and in vitro / T.A. Slotkin [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2008. – Vol. 76, № 4. – P. 24–38.
14. *Gwag, B.J.* Calcium ionophores can induce either apoptosis or necrosis in cultured cortical neurons / B.J. Gwag [et al.] // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 90, № 4. – P. 1345–1348.
15. *Tonchev, A.B.* Brain ischemia, neurogenesis, and neurotrophic receptor expression in primates / A.B. Tonchev [et al.] // *Arch Ital. Biol.* – 2011. – Vol. 149, № 2. – P. 25–31.
16. *Brunelli, A.* Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells / A. Brunelli [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 1771–1777.
17. *Liu, Y.* Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and montane voles / Y. Liu [et al.] // *Dev Brain Res.* – 2001. – Vol. 127, № 1. – P. 51–61.
18. *Wang, N.* Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition / N.Wang [et al.] // *J. Neuropharmacology.* – 2014. – Vol.70, № 4. – P. 54–67.
19. *Bartkowska, K.* Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system / K. Bartkowska [et al.] // *Acta Neurobiol. Exp.* – 2010. – № 4. – P. 424–426.
20. *Wang, Y.* BDNF and NT-3 expression by using glucocorticoid-induced bicistronic expression vector pGC-BDNF-IRES-NT3 protects apoptotic cells in a cellular injury model / Y. Wang [et al.] // *Brain Res.* – 2012. – № 11. – P. 133–137.
21. *Tauszig-Delamasure, S.* The TrkC receptor induces apoptosis when the dependence receptor notion meets the neurotrophin paradigm / S. Tauszig-Delamasure [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – P. 88–95.
22. *Yurek, D.M.* Differential expression of GDNF, BDNF, and NT-3 in the aging nigrostriatal system following a neurotoxic lesion / D.M. Yurek [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – № 4. – P. 128–135.
23. *Shoval, G.* The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia / G. Shoval [et al.] // *Eur Neuro-psychopharmacol.* – 2005. – № 8. – P. 19–22.
24. *Wyatt, T.J.* Human motor neuron progenitor transplantation leads to endogenous neuronal sparing in 3 models of motor neuron loss / T.J. Wyatt [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2011. – № 8. – P. 223–228.
25. *Stucky, C.L.* Neurotrophin-4: a survival factor for adult sensory neurons / C.L. Stucky // *Curr. Biol.* – 2002. – Vol. 12 – P. 140–144.
26. *Rahmani, A.* Dehydroepiandrosterone stimulates nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in cortical neurons / A. Rahmani [et al.] // *Adv Pharmacol Sci.* – 2013. – № 2. – P. 87–88.
27. *Hagg, T.* Neurotrophins prevent death and differentially affect tyrosine hydroxylase of adult rat nigrostriatal neurons in vivo / T. Hagg [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1998. – № 4. – P. 183–192.
28. *Sun, X.L.* The proform of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein / X.L. Sun [et al.] //

Mol Neurobiol. – 2014. – Vol. 67, № 2. – P. 1134–1140.

29. *Sathiya, S.* Telmisartan attenuates MPTP induced dopaminergic degeneration and motor dysfunction through regulation of α -synuclein and neurotrophic factors (BDNF and GDNF) expression in C57BL/6J mice / S. Sathiya [et al.] // Neuropharmacology. – 2013. – № 3. – P. 98–110.

30. *Warnecke, A.* Artemin improves survival of spiral ganglion neurons in vivo and in vitro / A. Warnecke [et al.] // Neuroreport. – 2010. – № 1. – P. 78–81.

31. *Leibinger, M.* Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration / M. Leibinger [et al.] // Cell Death Dis. – 2013. – № 11. – P. 10–18.

32. *Kulbatski, I.* Region-specific differentiation potential of adult rat spinal cord neural stem /

precursors and their plasticity in response to in vitro manipulation / I. Kulbatski [et al.] // Neuropharmacology. – 2009. – № 2. – P. 40–43.

33. *Ghavami, S.* Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders / S. Ghavami [et al.] // Prog. Neurobiol. – 2014. – Vol. 112 – P. 24–49.

34. *Cai, J.* Potential Therapeutic Effects of Neurotrophins for Acute and Chronic Neurological Diseases / J. Cai [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – № 2. – P. 132–137.

35. *Tiwari, S.K.* Peptide Therapeutics in Neurodegenerative Disorders / S.K. Tiwari [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2014. – № 1. – P. 2–17.

36. *Sopova, K.* Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies / K. Sopova [et al.] // Alzheimer Res. – 2013. – № 11. – P. 27–29.

М.Г. Соколова

Тел.: 921 913-73-35

e-mail: sokolova.m08@mail.ru

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Н.Ф. Климушева, Ф.И. Бадаев, Е.Н. Бессонова, А.Г. Столяр, А.И. Иофин, А.Н. Быков
Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES IN A MULTI-PROFILE CLINIC: EXPERIENCE AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT

N.F. Klimusheva, F.I. Badaev, E.N. Bessonova, A.G. Stolyar, A.I. Iofin, A.N. Bykov
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В статье обсуждаются вопросы становления и развития трансплантологии и органного донорства в учреждении практического здравоохранения Свердловской ОКБ № 1 г. Екатеринбурга. Дан сравнительный анализ состояния новейших трансплантологических технологий в регионе, в стране и в мире. Рассмотрены причины отставания отечественной практики трансплантации донорских органов и условия его преодоления.

Ключевые слова: трансплантология, органное донорство, трансплантация печени, сердца, почек, костного мозга.

The article discusses the issue of formation and development of transplantology and donorship of organs in practitioner healthcare establishment State budget health care of Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1». A comparative analysis of the most modern transplantation technologies in the region and the world is given. The reasons why the Russian practice of transplantation of donor organs is lagging behind and the ways to overcome it are analyzed.

Key words: transplantology, donorship of organs, transplantation of liver, heart, kidneys and marrow.

Смертные жизнь принимают одни у других,
как на бегу предавая светильники жизни.

Кар Тит Лукреций «О природе вещей»

Введение

Трансплантология является разделом медицины на стыке фундаментальных наук: биологии, иммунологии, фармакологии, генетики, хирургии, анестезиологии и других. В настоящее время невозможно представить развитую страну, не имеющую высокотехнологическую систему трансплантологической помощи, благодаря которой существует возможность спасти жизнь тысячам пациентов с терминальными заболеваниями сердца, легких, печени и почек.

По мнению ведущих ученых, для того, чтобы научная и практическая медицина страны соответствовала мировому уровню, она обязательно должны включать два направления: кардиохирургию и трансплантологию. Именно трансплантация органов как «локомотив» обеспечивает переход всех служб, задействованных в современном здравоохранении на новый, более высокий уровень. Уровень развития донорства отражает нравственное, политическое и экономическое развитие страны.

В высокоразвитых странах трансплантация органов и тканей считается самой перспективной отраслью здравоохранения и поддержива-

ется государством, которое финансово обеспечивает успехи современной трансплантологии в мире. По данным ВОЗ, в XXI веке около 40% всех хирургических операций в мире будут так или иначе связаны с трансплантацией.

Известно, что основой трансплантологии является донорство. Значительная часть трансплантологических операций выполняется с использованием трупных органов, гораздо меньшая – с забором органов от живых родственных и неродственных доноров, жертвующих «частью себя» во имя спасения жизни ближнего.

Обзор развития трансплантологии в стране и в мире

Отметим, что первая в мире пересадка трупной почки человеку была произведена именно в России в 1933 г. профессором Ю. Вороным. Основателем трансплантологии во всем мире признан советский ученый В.П. Демихов, который выполнил первые экспериментальные пересадки сердца, сердечно-легочного комплекса в 1937 г., печени – в 1948 г. Однако в дальнейшем по разным причинам Россия утратила свои ведущие позиции.

Для развития мировой трансплантологии важным событием стало юридическое оформление в Лондоне в 1966 г. концепции мозговой смерти. В 1968 г. в медицинской школе Гарвардского университета (США) были определены объективные критерии смерти мозга. С 1970 г. забор органов у доноров со смертью мозга – рутинная процедура в большинстве стран. В том же 1986 г. для обмена органами по тестам гистологической совместимости создана Международная организация «Евротрансплант».

В дальнейшем прогресс в области трансплантации органов связан с открытием Jean-Francois Borel (1976) циклопарина А – лекарства с селективной иммуносупрессивной активностью. В 1988 г. Fred Belzer из Висконсинского университета предложил сбалансированный консервирующий раствор, который позволил увеличить время консервации донорских органов, в частности печени, с 6 до 24 часов. Практически одновременно с ним профессор медицинского института Ганновера, немецкий хирург Rudolf Pichlmaug разработал методику трансплантацию печени. По данной методике появилась возможность делить донорскую печень на две доли с последующей ее трансплантацией двум реципиентам (левая доля – ребенку, правая доля – взрослому пациенту). В 1992 г. группой профессора T. Starzl была выполнена первая в мире ксенотрансплантация печени обезьяны человеку.

В то же время в России, несмотря на историческое лидерство в клинической и экспериментальной трансплантации, этот раздел медицины начал развиваться лишь с середины 60-х годов прошлого века. В 1965 г. академик Б.В. Петровский выполнил первую успешную пересадку почки от родственного донора. В 1969 г. был издан Приказ МЗ СССР № 464 «Об организации центров трансплантации почек». Группа отечественных хирургов (Островерхов Г.Е., Лопухин Ю.М., Березов Ю.Е., Ермолов А.С.) приступила к трансплантации печени в эксперименте.

Долгое время клиническому внедрению трансплантации сердца, печени, легких и поджелудочной железы в России препятствовало отсутствие законодательной базы, регламентирующей донорство. Только в 1987 г. вышел Приказ МЗ СССР № 236 о «Временной инструкции по констатации смерти на основании диагноза «смерть мозга», что позволило академику В.И. Шумакову 12 марта 1986 г. успешно выполнить первую пересадку сердца в СССР.

В мировой медицине передовых стран уже давно не стоит вопрос о необходимости развития трансплантологии. Однако в России до сих пор не удается преодолеть мнение, что трансплантация органов затратная операция, отвлекающая большие средства от практического здравоохранения. Между тем, по подсчетам экономистов, операция по пересадке органа по затратам обходится государству значительно дешевле (по разным источникам, в 2–5 раз), чем расходы на частую госпитализацию для длительного, бесперспективного, консервативного лечения больных с терминальной стадией заболеваний, отвлекающая к тому же от работы родственников, вынужденных осуществлять уход за тяжелобольными.

Ежегодно в мире выполняется более 10 тыс. трансплантаций печени, 6 тыс. сердца, 30 тыс. почек. Так, в Португалии, стране с 10 млн населением выполняется до 150 пересадок печени в год. Но в целом, в странах с развитой системой оказания трансплантологической помощи по-прежнему сохраняется дефицит донорских органов и одновременный рост числа пациентов в листах ожидания. Например, в США количество пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ежегодно увеличивается на 4%.

В настоящее время России работают 46 трансплантологических центров, большая часть их – научно-исследовательские институты, расположенные в Москве, Санкт-Петербурге, других крупных городах. Получены хорошие результаты оказания помощи пациентам с терминальной стадией заболеваний сердца, печени, почек методом пересадки органов. Так, после пересадки печени и сердца 89% пациентов живут более 1 года, 70% – более 5 лет. После трансплантации почки одногодичная выживаемость составляет 94%, 5-летняя – 85%. Бывшие пациенты возвращаются к работе, рожают детей, участвуют в спортивных состязаниях для людей с пересаженными органами.

Основной причиной, сдерживающей развитие трансплантологии во всем мире, является дефицит донорских органов. В США на 1 млн населения приходится 24–26 доноров, в Европе 18–22 донора, в Москве – 18–20, а по России в целом только 2 донора на 1 млн населения.

В то же время мировая практика имеет эффективные примеры решения данной проблемы – так называемый «испанский вариант». В течение 9–10 лет Испания вышла в мировые лидеры по количеству пересадок в год, практически ликвидировав очереди пациентов,

нуждающихся в трансплантации органов. Количество доноров на 1 млн населения в Испании достигает 36. Это стало возможным благодаря принятой государственной программе, в которой участвует практически вся страна: средства массовой информации, церковь, муниципалитеты, учебные заведения, лечебные учреждения и т.д.

Трансплантология как вид оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению Российской Федерации остается на одном из последних мест по темпам развития, охватывает незначительную часть жителей страны, нуждающихся в трансплантации органов. По данным ведущих российских трансплантологов, Россия уступает в десятки раз США и странам Европы по числу выполненных операций из расчета на 1 млн населения (табл.) [1].

В отличие от практики развитых стран Европы и США, в России отсутствует национальная система организации посмертного органного донорства. Задача обеспечения деятельности центров трансплантации донорскими органами решается на местах самостоятельно и только в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге – независимыми центрами координации органного донорства. Вместе с тем, следует отметить положительную тенденцию к увеличению абсолютного числа эффективных доноров в большинстве регионов и в стране в целом, а также возрастающую частоту констатации смерти мозга. Наиболее эффективно с этой точки зрения работают координационные центры органного донорства в Москве и Санкт-Петербурге, где более чем у половины доноров определяется смерть мозга, а у 75% из них осуществляется мультиорганное изъятие. В семи регионах: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Краснодар, Омск, Кемерово, Новосибирск показатели

донорской активности приближаются к средне-европейским. Однако в целом по стране остается крайне низкий уровень органного донорства, что требует организационных и медицинских решений. [1].

Трансплантологическая практика в Свердловской ОКБ № 1

В Свердловской областной клинической больнице, как в учреждении практического здравоохранения, развивается кардиохирургия, трансплантология и другие высокие технологии [2].

В 1990 г. в ОКБ № 1 выполнена первая пересадка почки. С 1997 г. в гематологическом отделении внедрена трансплантация стволовых клеток крови – аутологичная и аллогенная. В 2001 г. – первая пересадка почки от живого родственного донора. С 2005 г. выполняются операции ортотопической трансплантации печени. В декабре 2006 г. успешно проведена первая трансплантация сердца (первая пересадка сердца в регионах РФ). Таким образом, за прошедшие 25 лет выполнено 460 пересадок почек, 80 трансплантаций печени, 31 трансплантация сердца. По пересадкам органов ОКБ № 1, как учреждение практического здравоохранения, вышла на хороший количественный и качественный уровень. Как правило, ежегодно выполнялось 40–42 трансплантации органов, а в 2014 г., к середине года, было уже 53 операции. Однако потребность в трансплантации органов и тканей значительно выше. Для удовлетворения нуждающихся пациентов необходимо ежегодно выполнять порядка 100 трансплантаций почек, 50 – печени, 20 – сердца и не менее ста трансплантаций костного мозга. Как и везде, причиной, сдерживающей такие операции, является дефицит донорских органов.

Мировая статистика по операциям трансплантации органов

США (2007 г.) операций на 1 млн населения	Европейский союз (2007 г.) операций на 1 млн населения
Доноры (всего) – 26,6	Доноры – 16,85
Трансплантация трупной почки – 34,8	Трансплантация трупной почки – 35,2
Трансплантация почки от живого донора – 19,9	Трансплантация почки от живого донора – 16,9
Трансплантация печени – 21,4	Трансплантация печени – 13,4 (от живого донора – 0,4)
Трансплантация сердца – 7,3	Трансплантация сердца – 4,2
Сердце – легкое – 0,1	Сердце – легкое – 0,1
Легкое – 4,8	Легкое – 2,6
Поджелудочная железа – 4,4	Поджелудочная железа – 1,6

В последние годы в г. Екатеринбурге, количество доноров из расчета на 1 млн составляет от 13 до 20, что соответствует среднеевропейским показателям. Но по расчетам на всю Свердловскую область этот показатель снижается до 5 доноров, а в пересчете на Уральский регион равняется общероссийскому показателю – 2 донора на 1 млн населения.

В настоящее время в Свердловской ОКБ № 1 существует необходимая материально-техническая и юридическая базы для развития трансплантационных технологий, подготовлены высококвалифицированные кадры, созданы листы ожидания потенциальных реципиентов. В рамках ассоциации главных врачей Уральского региона сформирован единый регистр реципиентов почки. Создана компьютерная программа подбора «реципиент – донор». Реальность этой программы и существование регистра доказаны на конкретном примере сотрудничества с Республиканской клинической больницей Башкортостана: пересадка трупной почки произведена в Уфе после забора донорских органов в Екатеринбурге. Большие возможности межрегионального взаимодействия демонстрирует партнерство с Челябинской областной клинической больницей. Так, в Екатеринбурге за последние 3 года были проведены 12 трансплантаций почек, 14 печени и 1 трансплантация сердца от доноров из Челябинска. Трудности в реализации такого взаимодействия связаны с проблемами транспорта и связи.

Использование санитарной авиации или транспорта медицины катастроф помогло бы значительно продвинуться вперед в выполнении донорских программ. СОКБ №1 является пионером по взаимодействию с другими территориями в технологии донорства и трансплантации органов в России: 69% трансплантаций выполнено жителям Свердловской области, 31% пациентам Уральского региона: жителям Челябинской, Тюменской, Пермской и Курганской областей.

В 2001 г. в Свердловской ОКБ № 1 создано отделение органного донорства, которое осуществляет роль центра координации этой сложной технологии. В настоящее время отделение имеет опыт работы более, чем с 250 донорами, свыше 50% которых были мультиорганными и практически у всех констатирована смерть мозга.

Работа отделения строится на основе круглосуточных дежурств врача и операционной медицинской сестры, которые в зависимости от вида и объема предстоящей работы, формируют

бригаду эксплантологов. Используются несколько вариантов работы:

1. Дистанционный забор на базах ЛПУ города и области с участием расширенной выездной бригады (судебно-медицинский эксперт, врач ультразвуковой диагностики, невролог, анестезиолог);

2. Госпитализация в СОКБ №1 пациентов с тяжелым поражением головного мозга сосудистого или травматического генеза силами Центра медицины катастроф;

3. Совместная работа с ЦМК и региональным сосудистым центром по диагностике и мониторингу потенциальных доноров в областных ЛПУ;

4. Создание штата госпитальных координаторов при ЛПУ с персональной ответственностью.

Использование различных вариантов работы с донорскими базами позволило не только добиться определенной стабильности в работе, но и сделало возможным увеличение количества донорских органов и трансплантаций с 23 в 2006 г. до 53 в 2013 г.

С 1990 года внедрены и поставлены на поток пересадки почек, печени и сердца при терминальной стадии заболеваний этих органов. Важным условием успеха работы трансплантационного центра является приобретение опыта формирования листа ожидания. Тщательное обследование больного до операции позволяет своевременно выявить неблагоприятные факторы и противопоказания для трансплантации, что является особенно важным в условиях дефицита донорских органов.

Опыт трансплантации органов и тканей в учреждении практического здравоохранения СОКБ № 1

А. Трансплантация печени

Для трансплантации печени основным показанием являются циррозы различной этиологии, которые составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах (из постановления бюро клинической медицины РАМН 25.09.2008). Оказание консервативной медицинской помощи этим больным процесс длительный и высокочувствительный.

Тенденция к росту заболеваемости циррозом печени отмечается во всем в мире. На это указывают исследователи Японии, Европы и Северной Америки (Hepatology). Данные областного гепатологического центра «СОКБ

№ 1» подтверждают неуклонный рост уровня летальности от осложнений цирроза печени на протяжении десяти последних лет (из отчета Министерства здравоохранения Свердловской области, 2008).

Развитие гепатологии и трансплантологии в настоящее время позволяют оказывать этой категории пациентов радикальную, эффективную помощь, в том числе жителям Свердловской области: печеночный диализ (MARS), трансплантацию печени. Потребность в трансплантации печени на 1 млн населения в развитых странах сегодня составляет 10–15 операций в год [3].

Первая на Урале пересадка печени была выполнена в ГБУЗ «СОКБ № 1» в 2005 г. Лист ожидания (ЛО) трансплантации печени начал создаваться годом раньше – в 2004 г.

ЛО трансплантации печени – это постоянно меняющийся регистр пациентов. Изменчивость его обусловлена крайней нестабильностью состояния больных по основному заболеванию, высокой смертностью стоящих в ЛО и появле-

нием новых больных, отрицательной динамикой по сопутствующей патологии у пациентов, включенных ранее, и вследствие этого выбыванием их из ЛО. Распределение больных, включенных в ЛО ОТП, представлено на рис. 1.

Чем дольше пациент находится в ЛО, тем больше вероятность его выбытия из него в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих операции. Следовательно, очень важно обеспечение возможности своевременного проведения трансплантации всем нуждающимся пациентам.

При оценке тяжести цирроза печени у пациентов в ЛО по шкале MELD и по классификации Чайлд-Пью подтверждается факт, что больные в группе умерших были наиболее тяжелым контингентом при включении в лист ожидания с максимальным показателем среднего балла по MELD – 23,8 ($p < 0,05$). Следовательно, пациенты с более высоким показателем MELD должны иметь приоритет при выборе реципиента для пересадки печени (рис. 2).



Рис. 1. Распределение больных, включенных в лист ожидания трансплантации печени 2005–2010 гг.

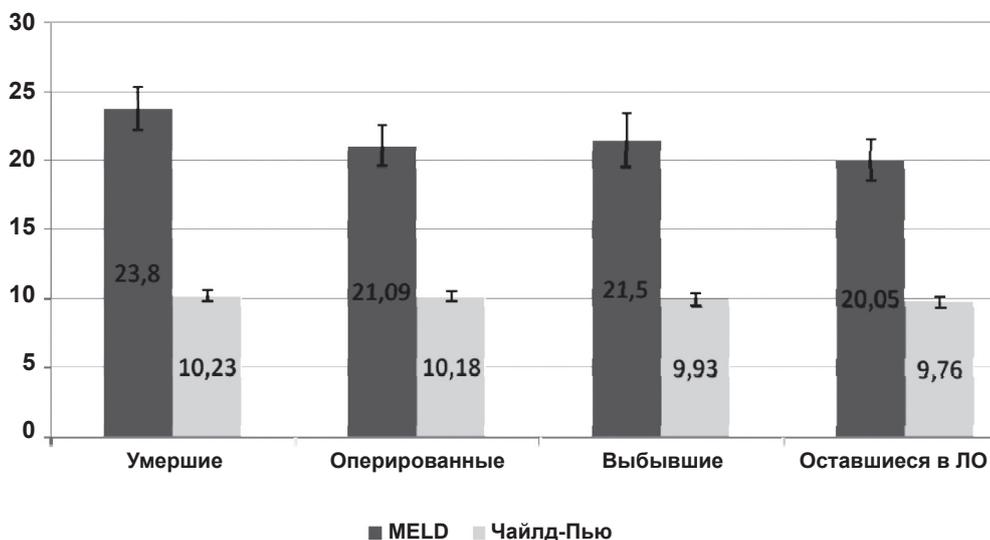


Рис. 2. Значения MELD и Чайлд-Пью при включении в лист ожидания

С другой стороны, выбывание больных из ЛО чаще было обусловлено не прогрессирующим степенью декомпенсации цирроза по шкале MELD и классификации Чайлд-Пью, а возникновением осложнений. Из всех пациентов, включенных в ЛО, умерли 75 чел. (38,3%).

При сравнении этиологических факторов ЦП в листе ожидания с общей группой циррозов печени, а также с группой больных ЦП, не имевших показаний для трансплантации, оказалось, что пациенты с вирусной этиологией заболевания (HCV, HBV, HBV+HDV) и криптогенными циррозами чаще включались в ЛО.

Самыми частыми причинами смерти в ЛО были терминальная печеночная недостаточность с развитием печеночной комы (45,3%) и кровотечение из ВРВП пищевода/желудка (50,7%). Наиболее частыми причинами выбывания больных из ЛО было развитие слишком большой степени декомпенсации заболевания (25% из всех выбывших) и присоединение заболеваний, являющихся противопоказанием для операции (рис. 3).

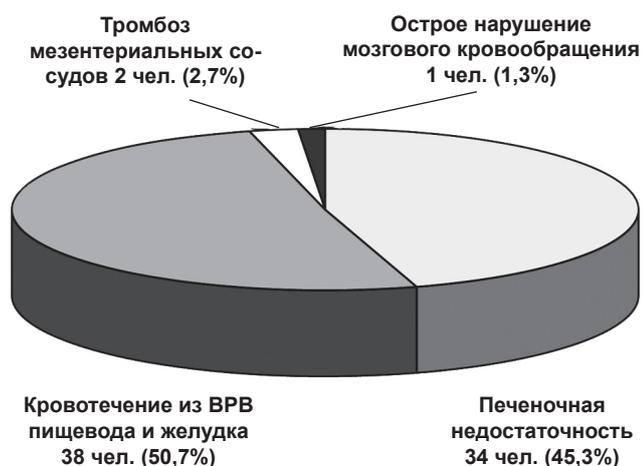


Рис. 3. Причины летальных исходов у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени (75 чел.)

Число выполняемых трансплантаций печени на территории Свердловской области недостаточно. Расчет потребности в пересадках печени на 1 млн населения составляет 15,3 операций в год [4].

Б. Трансплантация сердца

Трансплантация сердца является единственным радикальным хирургическим методом лечения пациентов с терминальной стадией (ТС) сердечной недостаточности (СН). На Урале первая успешная клиническая ортотопическая

трансплантация сердца была проведена 12 декабря 2006 года в областном центре «Сердце и сосуды» им. М.В. Савичевского в ГБУЗ СО «СОКБ № 1» г. Екатеринбурга.

К настоящему времени Свердловская областная клиническая больница №1 имеет опыт 27 пересадок сердца.

Пересадка сердца является методом, требующим больших медицинских ресурсов и необходимости для больного пожизненного наблюдения и приема иммуносупрессивных препаратов. Поэтому тщательный отбор пациентов крайне важен. Ведение больных в листе ожидания с терминальной стадией СН в настоящее время является настоящим искусством применения на практике биопсихосоциального подхода и требует большого профессионализма, неукоснительного соблюдения требований врачебной этики и деонтологии.

При оценке больного как кандидата для трансплантации сердца необходимо установить наличие тяжелой и необратимой ХСН, определить вероятность того, что трансплантация увеличит продолжительность жизни и/или улучшит ее качество, определить степень заинтересованности в операции самого больного, а также исключить наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Каждый из поступавших больных с терминальной СН индивидуально анализируется на предмет необходимости и возможности включения в ЛО.

За период с 2006 по 2013 г. в лист ожидания трансплантации сердца были включены 189 пациентов. Из них мужчин – 91%, женщин – 9%. Средний возраст пациентов – 41 год. В составе СН ишемическая болезнь сердца была у 52,5%, ДКМП у 42,5%, клапанная болезнь сердца – у 5%. Общая летальность пациентов в листе ожидания составила 60%. Среди причин смерти: от внезапной остановки сердца погибли 54% пациентов, от быстро прогрессирующей СН – 18%, медленно прогрессирующей СН – 25%, прочие причины – 3%.

В ЛО в основном состоят лица трудоспособного возраста (средний возраст пациентов 41 год), максимально перспективного в плане социальной реабилитации и дальнейшего трудоустройства.

За семилетний период ведения листа ожидания ТС отказов в операции было всего 12. Максимальное количество отказов в течение первых трех лет проведения ТС. Отказ от предлагаемого оперативного лечения чаще всего

мотивировался со стороны пациентов небольшим опытом проведения пересадки сердца на Урале, сомнением в ее эффективности, сомнением в неизбежности неблагоприятного исхода своего заболевания.

С декабря 2006 по декабрь 2013 г. выполнено 27 трансплантаций сердца. Среди доноров сердца мужчин было 23, женщин – 4. Средний возраст доноров – 35 лет. Причиной смерти мозга у 18 доноров стала тяжелая черепно-мозговая травма, у 9 доноров – нарушение мозгового кровообращения.

Среди реципиентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) было 16 больных, с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) – 11. Предтрансплантационный статус (по UNOS) IA был у 4 пациентов и статус II – у 23 пациентов. Среди реципиентов 25 мужчин и 2 женщины в возрасте от 22 до 58 лет (средний возраст 40 лет). Срок наблюдения после ТС от 1 до 83 месяцев.

Также в СОКБ №1 наблюдаются 2 пациента, проживающие на территории Свердловской области после пересадки сердца в других клиниках (Москва, Мюнхен).

Показанием для выполнения операции ТС являлась терминальная стадия ХСН, резистентная к медикаментозной терапии (ХСН III ФК (NYHA) с частыми декомпенсациями, требующими стационарного лечения и IV ФК (NYHA)).

Трансплантация сердца проводилась по атриальной методике. Индукционная иммуносупрессия включала метилпреднизолон и базиликсимаб (симулект). После ТС пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую мофетила микофенолат (Селсепт), или микофенолат натрия (Майфортик), циклоспорин (Сандимун-неорал) или такролимус (Програф) и метилпреднизолон. Контроль иммуносупрессивной терапии осуществлялся с учетом клинической картины, концентрации такролимуса или циклоспорина в крови, изменениями в общем и биохимическом анализе крови, данных эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), эхокардиографии.

Выживаемость составила 78%, или 21 пациент. Причинами смерти в первый месяц после ТС были дисфункция трансплантата, сверхострое отторжение трансплантата, острая сердечная недостаточность и нарушение ритма сердца. В отдаленные сроки (через 1 год и 4 месяца) умер один пациент по причине развития инфекционного эндокардита трансплантированного

сердца, двухсторонней внебольничной полисегментарной тяжелой пневмонии смешанной этиологии. Выживаемость соответствовала результатам регистра The international society for heart and lung transplantation (74,9–86,8%).

В течение первого года после ТС в структуре осложнений доминировали: отторжение трансплантата (ОТ) – 18%, инфекционные осложнения – 29%, включающие пневмонии, ЦМВ-инфекцию, остеомиелит грудины и инфекционный эндокардит трикуспидального клапана и СССУ – 39%, что, вероятно, связано с атриальной методикой ТС (рис. 4).

Среди прочих причин следует отметить развитие у пациентов агранулоцитоза в 7% и желудочковых нарушений ритма – 7%.

После 1 года с момента ТС структура осложнений выглядела следующим образом (рис. 5).

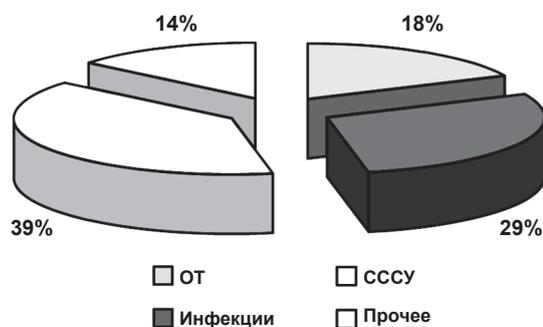


Рис. 4. Осложнения в течение 1-го года после трансплантации сердца

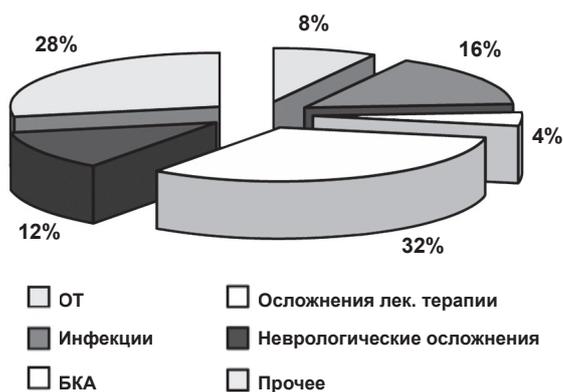


Рис. 5. Осложнения после 1 года после трансплантации сердца

На первом месте по частоте развития преобладали осложнения иммуносупрессивной терапии, включающие сахарный диабет, лекарственный гепатит, остеопороз с компрессионными переломами и развитие агранулоцитоза. В структуре инфекционных осложнений (16%) были пневмония, инфекционный эндокардит

трикуспидального клапана и апостематозный нефрит. Неврологические осложнения составили 12%. На долю отторжения трансплантата пришлось 8%. Среди всех пациентов после пересадки сердца у одного выявлена болезнь коронарных артерий.

После выписки из стационара пациенты наблюдаются кардиологом по месту жительства и ежемесячно проходят плановое обследование в поликлиническом отделении СОКБ № 1. Кроме того, они регулярно госпитализируются в кардиологическое отделение для выявления возможных осложнений с последующим их лечением и оценки эффективности иммуносупрессивной терапии.

Через 1 год после ТС проводилась оценка тяжести ХСН при помощи теста 6-минутной ходьбы. ХСН I ФК (NYHA) имели 15 человек, ХСН II ФК (NYHA) имели 3 человека, 3 пациента ХСН не имели (расстояние за 6 минут более 551 метра).

По мере совершенствования хирургической техники, методов проведения иммуносупрессии, противовирусной терапии, накопления опыта конкретным трансплантационным центром круг противопоказаний для проведения пересадки сердца будет сужаться, что позволит включать в ЛО все большее число больных.

Высокий уровень летальности в ЛО, составивший 60%, говорит о необходимости дальнейшего развития исследований и увеличения числа трансплантаций сердца в Уральском регионе.

Трансплантация сердца является эффективным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Оперативное лечение и дальнейшее ведение пациентов возможно в условиях крупного многопрофильного стационара. Необходимо продолжить дальнейшее наблюдение за реципиентами, изучение промежуточных и отдаленных результатов ТС.

В. Трансплантация почки

Проблема лечения пациентов с терминальной стадией заболевания почек является одной из наиболее актуальных современных медицинских и социальных проблем [1]. При этом, по данным международных и российских исследований, признается, что аллотрансплантация почки (АТП) является наиболее адекватным методом заместительной почечной терапии по сравнению с диализом (гемодиализ, либо перитонеальный диализ) [5–7]. Трансплантация почки обеспечивает более высокое качество жизни пациентов, а также является предпочти-

тельным методом заместительной почечной терапии с экономической точки зрения [8–10].

Нами проанализированы материалы наблюдений 340 пациентов, перенесших операцию трансплантации почки по поводу терминальной почечной недостаточности. Из них мужчин было 218 человека (64%), женщин – 122 человек (36%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,57 \pm 0,64$ года (от 12 лет до 61 года).

Основными заболеваниями почек, приведшими к развитию терминальной почечной недостаточности, были следующие: хронический гломерулонефрит у 177 пациентов (52%); хронический пиелонефрит и хронический тубулоинтерстициальный нефрит наблюдались у 31 пациентов (9%), врожденные заболевания почек (поликистоз почек, дисплазия почек, синдром Альпорта) – у 15 пациентов (4,5%), диабетическая нефропатия – у 9 пациентов (2,5%): из них 6 имели сахарный диабет 1 типа, 2 – сахарный диабет 2 типа. Другие нефропатии (люпус-нефрит, геморрагический васкулит, гемолитико-уремический синдром, острый кортикальный некроз при эклампсии, гипертонический нефроангиосклероз и др.) диагностировались у 10 пациентов (3%). Диагноз основного заболевания почек не был определен (неуточненная нефропатия) у 98 человек (29%). При необходимости диагноз подтверждался морфологически.

Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $27,02 \pm 1,37$ мес. Основное число АТП было произведено с использованием почки от трупных доноров – 333 (98%). Трансплантаций от живых родственных доноров было 7 (2%). Первичных трансплантаций выполнено 329 (97%), повторных – 11 (3%).

Для типирования антигенов системы HLA (A, B и DR-локусы) применялся как серологический, так и молекулярно-генетический метод.

Использовались три протокола иммуносупрессивной терапии (ИМСТ):

- 1) циклоспорин+преднизолон+азатиоприн (1990–1998 гг. 65 пациента – 21,67%);
- 2) циклоспорин+преднизолон+микофенолат (1999–2010 гг., 209 пациентов – 69,67%);
- 3) такролимус+преднизолон+микофенолат (2008–2010 гг., 26 пациента – 8,67%).

Дисфункцию трансплантата констатировали по повышению значения креатинина сыворотки и проводили «пульс-терапию» метилпреднизолоном (внутривенное введение препарата 3 дня подряд по 500–1000 мг, до суммарной дозы 1,5–3 г). В ряде случаев проводили биопсию трансплантата с морфологическим исследованием.

При постепенном повышении креатинина, что, как правило, наблюдалось в позднем послеоперационном периоде, также проводили морфологическую диагностику характера поражения РАТ.

Выживаемость пациентов составила: однолетняя – 81%, 5-летняя – 75%, 10-летняя – 64%, 20-летняя – 43%. Срединное время выживаемости пациентов (время, в течение которого остаются в живых 50% пациентов) было при этом 226,05 месяцев (около 19 лет).

С помощью анализа функции риска было выявлено, что наибольший риск летальных исходов приходится на срок 6 месяцев после трансплантации почки (Hazard rate = 0,01).

Выживаемость РАТ составила: однолетняя – 76%, 5-летняя – 60%, 10-летняя – 48%, 20-летняя – 41%. Срединное время выживаемости трансплантатов было 120,63 мес. (10 лет). Наибольший риск потери трансплантатов отмечается в течение первого месяца после трансплантации почки (Hazard rate = 0,04).

При анализе структуры летальности пациентов выделено пять классов причин летальных исходов.

Первый класс представлен инфекциями. Показано, что наиболее частой причиной гибели больных после АТП являлись инфекционные осложнения – 26 случаев (37,68%). Среди них были: пневмонии – 12 пациентов (46%), сепсис – 9 пациентов (35%), туберкулез 4 (15%), абсцесс легких – 1 больной (4%).

Второй класс причин смерти реципиентов почечных трансплантатов включает кардиоваскулярные осложнения – 15 случаев (21,74%): хроническая сердечная недостаточность – 5 больных (33%), острая сердечная недостаточность – 3 (20%), инфаркт миокарда – 3 (20%), внезапная смерть – 3 (20%), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 пациент (7%).

Третий класс причин обусловлен кровотечениями. Всего 7 случаев (10,14%). Источниками кровотечений были: сосуды трансплантата, разрыв трансплантата. Следует отметить, что все кровотечения наблюдались в ранний послеоперационный период (до 6 недель после АТП).

Четвертый класс объединяет иные причины летальных исходов – 9 случаев (13,04%): перитонит – 4 пациента (44%), уремия – 4 больных (44%), странгуляционная кишечная непроходимость в 1 случае (12%).

Пятый класс – смерть по не уточненной причине – 12 случаев (17,39%) [11].

Далее был проведен сравнительный анализ выживаемости реципиентов и продолжитель-

ности функционирования ренальных трансплантатов за два 10-летних периода: 1990–1999 гг. и 2000–2009 гг. Выживаемость пациентов, прооперированных в течение 1990–1999 гг.: однолетняя – 63%, 5-летняя – 50%, а 10-летняя – 36%. При этом срединное время выживаемости больных после АТП составило: 66 мес. (5,5 лет). Выживаемость пациентов, прооперированных в период 2000–2009 гг. составила: однолетняя – 86%, 5-летняя – 83%, 10-летняя – 81%, при срединном времени выживаемости – 150 мес. (12,5 лет).

Также обнаружено достоверное увеличение продолжительности функционирования РАТ в период 2000–2009 гг. Если выживаемость РАТ пациентов, перенесших АТП в течение 1990–1999 гг. однолетняя – 53%, пятилетняя – 33%, десятилетняя – 22% (срединное время выживаемости трансплантатов за данный период составило – 24 мес.), то для трансплантатов пациентов, прооперированных в течение 2000–2009 гг., выживаемость РАТ составила: однолетняя – 81%, пятилетняя – 69%, десятилетняя – 63% (срединное время выживаемости РАТ – 150 мес.).

Таким образом, в целом доказано, что на выживаемость трансплантата влияют как иммунологический подбор РАТ, так и использование современных протоколов иммуносупрессивной терапии. Следовательно, можно считать доказанным, что аллотрансплантация почки является высокоэффективным методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим длительную выживаемость пациентов (10-летняя – 64%, 20-летняя – 43%) и ренальных аллотрансплантатов (10-летняя – 48%, 20-летняя – 41%). Однако необходимо дальнейшее совершенствование медицинской технологии для достижения более совершенных результатов и предупреждение инфекционных и кардиоваскулярных осложнений в плане дальнейшего совершенствования иммуносупрессивной терапии. Это обусловлено выявленными причинами летальных исходов после операции АТП, основными из которых являются инфекции (38%) и кардиоваскулярные осложнения (22%), а также основными причинами потерь ренальных аллотрансплантатов являются смерть пациента с функционирующим трансплантатом (37%) и хроническая трансплантационная нефропатия (35%).

Достаточно интересным и значимым является изучение длительного функционирования почечных трансплантатов. Имеются данные,

что через 10 лет после трансплантации в Европе функционирует 56% почечных трансплантатов, в США – 46% у белых, 48% – у латиноамериканцев, у 34% – афроамериканцев [8]. В проведенном нами исследовании при анализе трансплантаций за 20-летний период мы получили уровень 10-летней выживаемости равный 48%. При сравнительном анализе двух 10-летних периодов были обнаружены значимые различия в выживаемости трансплантатов: 10-летняя выживаемость РАТ в период 1990–1999 гг. была 22%, тогда как в период 2000–2009 гг. она достигла 63% [9].

Г. Трансплантация костного мозга

С 1997 г. в Областном гематологическом центре внедрена современная технология – трансплантация стволовых клеток крови аутологичная и аллогенная родственная. В 1998 г. центр зарегистрирован в Европейском Регистре центров ТКМ (Швейцария). Благодаря этому стало возможным лечение таких заболеваний, как острый лейкоз, лимфогранулематоз, миеломная болезнь, лимфома, солидные опухоли, а также аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз. Всего за эти годы проведено 382 трансплантации костного мозга, из них 46 аллогенных.

Выводы

1. Достигнутые результаты свидетельствуют о перспективах внедрения в СОКБ № 1 пересадки других органов – поджелудочной железы, сплит-трансплантации печени, а также необходимости развития технологии аллогенных неродственных трансплантаций стволовых клеток крови.

2. Наряду с достигнутыми успехами в развитии трансплантологической помощи в Свердловской области существует ряд проблем, нерешенность которых затрудняет развитие трансплантационных технологий.

Во-первых, это дефицит донорских органов. Решение данной проблемы, на наш взгляд, поможет существенно изменить ситуацию с трансплантацией органов и тканей в Свердловской области, а создание структуры подобной «Евротранспланту» в Уральском регионе, позволит оказывать трансплантологическую помощь более эффективно.

Во-вторых, негативное отношение к трансплантации и донорству не только в обществе, но и в медицинской среде. Результаты анкетирования населения области по вопросам от-

ношения к проблеме трансплантации органов и донорства. Половина опрошенных относится с пониманием к этой проблеме. Мнения второй половины распределились следующим образом:

- 32,2% – считают, что тело после смерти должно быть неприкосновенным;
- 28,3% – выражают недоверие к врачам-трансплантологам;
- 29,0% – высказывают сомнения в соблюдении законности;
- 6,5% – против трансплантации по религиозным убеждениям;
- 9% – отказались заполнять анкету.

В-третьих, существующая структура службы ограничивает возможность более продуктивной работы по пересадке органов. Высокотехнологичные операции выполняются врачами разных отделений, в дополнительное от основной работы время.

В-четвертых, географические и демографические особенности Свердловской области и Уральского региона (большая территория, низкая плотность населения, удаленность центра трансплантации) ограничивают использование ЛПУ области в качестве донорских баз.

Необходимо регламентировать обязательность действий в работе по органному донорству всех сотрудников ЛПУ Свердловской области на основании региональных приказов и инструкций, в соответствии с Российским законодательством.

Обучение основам трансплантологии необходимо начинать со студентов медицинских институтов.

Постоянно проводить работу в СМИ по проблемам трансплантации органов и тканей и формированию положительного общественного мнения по вопросам донорства.

Для стабильной и планируемой работы Центра трансплантации необходимо принятие многолетней целевой программы по его развитию с обязательным включением финансовых затрат.

Литература

1. *Готье, С.В.* Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети центров трансплантации / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. XV, № 3. – С. 11–24.
2. *Климушева, Н.Ф.* Вопросы нормативно-го регулирования трансплантации органов

и тканей в документах ВОЗ / Н.Ф. Климушева, Е.П. Жилиева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2011. – № 1. – С. 44–47.

3. *Национальное* руководство по нефрологии / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 716 с.

4. *Никифорова, О.Е.* Особенности гемостаза при проведении альбуминового диализа у больных с терминальной стадией хронических заболеваний печени / О.Е. Никифорова, Е.Н. Бессонова, О.М. Лесняк // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 1 (33). – С. 44–47.

5. *Трансплантация* почки / под ред. Г.М. Даниович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 716 с.

6. *Трансплантация* почки / под ред. Т. Kalble [et al.]. – М.: АБВ-пресс, 2010.

7. *Dew, M.A.* Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis

of the literature / M.A. Dew, G.E. Switzer, J.M. Goucoolea // Transplantation. – 1997. – Vol. 64. – P. 1261.

8. *Evans, R.W.* An economic analysis of renal transplantation / R.W. Evans, D.J. Kitzmann // Surgical Clinics of North America. – 1998. – Vol. 78. – P. 149.

9. *Гульермо, Г.* Значение трансплантации почки в мире / Г. Гульермо, П. Харден, Д. Чапмен // Современная медицинская наука. – 2012. – № 1. – С. 147–157.

10. *Томилина, Н.А.* Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 15–24.

11. *Ким, И.Г.* Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты трансплантации почки / И.Г. Ким [и др.] // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.

Н.Ф. Климушева

Тел.: 8(343) 351-16-16

e-mail: klimusheva@okb1.ru

**ЗАКРЫТАЯ ТРАВМА ЖИВОТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.К. Дюков*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**BLUNT ABDOMEN TRAUMA WITH LIVER DAMAGE (REVIEW)***B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoi, A.K. Dykov*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.К. Дюков, 2014

Произведен анализ отечественной и зарубежной литературы посвященной вопросам клиники, пред- и интраоперационной диагностики, вариантов лечения закрытой травмы печени.

Ключевые слова: закрытая травма живота, повреждение печени, диагностика, лечение.

Were analysed Russian and foreign literature devoted to the questions of clinics, pre- and intra-operative diagnosis, treatments blunt trauma of the liver.

Key words: trauma to the abdomen, liver damage, diagnosis, treatment.

Травматические повреждения печени по тяжести течения, трудности диагностики и лечения являются наиболее сложными среди травм органов брюшной полости. В последние десятилетия отмечается интенсивный рост частоты повреждений печени, что, по мнению многих авторов, связано с увеличением и изменением структуры травматизма [1].

Закрытая травма живота в 26,7–40,8% наблюдений сопровождается повреждением паренхиматозных органов [2–4], при этом травмы печени встречаются в 56,0–66,8% случаев [5–10]. Чаще всего (62,3–63,0%) повреждения локализуются в правой доле [11], преимущественно в V–VIII сегментах (до 85%) [12].

Пострадавшими являются в основном мужчины трудоспособного возраста, на долю которых приходится от 73,0% до 83,4% [8, 13]. Более половины пациентов с повреждениями печени находятся в состоянии алкогольного опьянения, а 35,2–41,0% доставляются в состоянии шока [4, 14].

Классификации повреждений печени учитывают, в основном, механизм, локализацию и сочетания повреждений. Наиболее оптимальной для практического применения является классификация, предложенная в 1986 г. Е. Моогге и официально принятая Американской ассоциацией хирургов-травматологов [15]. В соответствии с ней выделяют шесть степеней повреждения печени.

Дооперационная диагностика. Клиническая картина повреждений печени зависит от

тяжести травмы, выраженности шока и степени кровопотери. Общее состояние у большинства (60–70%) пациентов тяжелое. При VI степени повреждения (отрыв) печени пострадавшие, как правило, погибают на догоспитальном этапе [7, 10].

Клиническая картина повреждений печени обусловлена острой кровопотерей, гемоперитонеумом с прогрессированием симптомов «острого живота», что является показанием к экстренному оперативному вмешательству. Характерным симптомом повреждения печени является боль [16, 17] различной степени интенсивности, с локализацией в правом подреберье или по всему животу, с возможной иррадиацией в правое плечо и лопатку. При объективном осмотре обращает на себя внимание наличие ссадин и гематом, а также признаки перелома ребер. Болевой синдром с последующим напряжением мышц передней брюшной стенки через 12–36 ч после травмы является признаком увеличения гематомы печени с растяжением фиброзной капсулы [9–11]. Особые диагностические трудности возникают при подкапсульных повреждениях печени в связи с отсутствием специфичной симптоматики. Лабораторные методы исследования могут лишь указать на снижение уровня гемоглобина, а также на наличие воспалительного процесса в брюшной полости, только косвенно подтверждая травматический генез изменений [2, 5, 12].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить наличие свободной жидкости

в брюшной полости в количестве от 50–100 мл, установить орган и характер повреждений с высокой чувствительностью (75,0–86,7%), специфичностью (88,4–100%) и точностью индикации (82–92%) [18–22]. Особенно информативно ультразвуковое исследование в диагностике подкапсульных и внутрипеченочных гематом [19, 23–25].

Компьютерная томография (КТ), используемая в диагностике повреждений внутренних органов с начала 80-х годов XX столетия, наиболее информативна при исследованиях органов брюшной полости, особенно в ситуациях, когда применение других методов не дает результатов. Чувствительность метода при закрытой травме составляет 94–96%, при ранениях печени – 90–92%, специфичность – 100%, а при обнаружении гематом печени точность, чувствительность и специфичность составляют 100% [26].

В последние годы появились сообщения об ангиографических эндоваскулярных пособиях при гемобилии травматического генеза. При этом авторы указывают на неэффективность методики при локализации источника кровотечения в проксимальных отделах печеночной артерии. При обширных травмах печени целесообразна интраоперационная холангиография для оценки степени повреждения трубчатых структур печени [17].

Лапароцентез с применением методики «шарящего катетера» до сих пор занимает ведущее место в диагностике закрытых повреждениях живота, а некоторые авторы даже считают его «золотым стандартом» при абдоминальной травме. Лапароцентез при повреждении органов брюшной полости обладает чувствительностью – 87–100%, специфичностью – 97,4–100% и точностью индикации – 94–99% [1, 2, 5]. В то же время имеются сообщения о невысокой ценности лапароцентеза и использования методики «шарящего катетера» в связи с большим количеством ложноположительных и отрицательных результатов. Лапароцентез позволяет выявить лишь косвенные признаки повреждения (кровь, патологические примеси) без учёта тяжести повреждения органов брюшной полости, следует отметить, что количество диагностических лапаротомий при этом методе диагностики достигает 36% [2, 7, 9].

Применение диагностической лапароскопии в экстренной хирургии позволило значительно снизить процент диагностических ошибок и сократить период установления диагноза [11]. Чувствительность диагностической лапароско-

пии при повреждениях органов брюшной полости составляет 99,0% [5, 7, 27–29], а внедрение технологий с использованием видеосистем и эндохирургического инструментария позволяет решить целый комплекс задач, направленных на проведение оперативных вмешательств с минимальной хирургической агрессией для пациентов [10, 18, 19, 29, 30].

Диагностика повреждений «труднодоступных» сегментов печени во время операции не менее сложна, чем до операции. Основной причиной диагностических ошибок является необоснованный отказ от полноценной ревизии печени с выполнением, при необходимости, этапов ее мобилизации. Отказ от ревизии забрюшинной гематомы в проекции внутрипеченочного сегмента нижней полой вены возможен только при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения и ненапряженном характере гематомы.

Дискутабельным остается вопрос о роли эндовидеохирургических вмешательств. По мнению ряда хирургов, при повреждениях печени I степени возможно выполнение лапароскопических вмешательств в большинстве случаев, при II степени – не более чем в 50% [31]. Эндовидеохирургические вмешательства при подкапсульных гематомах печени включают вскрытие гематомы и коагуляцию зоны повреждения. Во всех остальных случаях показана лапаротомия.

Все существующие оперативные доступы к печени можно разделить на трансабдоминальные и комбинированные. В подавляющем большинстве случаев прибегают к трансабдоминальному доступу, и, как правило, это верхнесреднесрединная лапаротомия. Комбинированные доступы делятся следующим образом [32]:

1. Торакофренолапаротомия:
 - а) открытая;
 - б) с закрытой торакофреноотомией.
2. Стерномедиастинолапаротомия:
 - а) без рассечения диафрагмы;
 - б) с рассечением диафрагмы.

Трансабдоминальные и комбинированные доступы имеют как свои преимущества, так и недостатки.

При выборе оперативного доступа необходимо учитывать анатомические и конституциональные особенности печени и организма. На сегодняшний день общепринятыми являются требования, предъявляемые к доступу для операции на печени по Б.И. Альперовичу [33]:

1. Малая травматичность с повреждением наименьшего числа межреберных нервов, пере-

сечение которых приводит к атрофии мышц брюшной стенки.

2. Достаточный обзор всей печени, правой и левой её половин, области ворот и диафрагмальной поверхности.

3. Свободный доступ к глиссоновым и кавальным воротам печени.

4. Удобство для дренирования брюшной полости.

В настоящее время большинство хирургов придерживаются мнения, что оперативное вмешательство, основной целью которого является остановка продолжающегося кровотечения, следует рассматривать как реанимационное противошоковое мероприятие [1, 2, 5, 7, 9]. Наиболее спорной остается проблема выбора лечебной тактики у пострадавших с сочетанной травмой с повреждением печени. В большинстве случаев оперативное вмешательство удастся осуществить через трансабдоминальный доступ. Хотя, следует заметить, что при повреждениях «труднодоступных» сегментов печени или печеночных вен прибегают к комбинированным доступам [34]. Некоторые авторы предлагают раздельную торакотомию и лапаротомию для тщательной ревизии органов грудной и брюшной полостей, хотя в литературе описана торакотомия с последующим рассечением диафрагмы и обработкой раны диафрагмальной поверхности печени [11]. Возможно продление торакотомного разреза по 7-му межреберью до средней линии живота, а затем вниз – до пупка [35]. Одновременное вскрытие двух полостей не ухудшает гемодинамических показателей больного [7].

Выбор оперативного пособия зависит от вида повреждения печени, его локализации, интенсивности кровотечения и квалификации хирурга. И. Фэгэрэшану [36] выделяет четыре основных метода: ушивание раны, тампонада раны, простое дренирование, резекция печени. Перечисленные методики могут применяться самостоятельно и в сочетании друг с другом.

Ушивание ран является основным оперативным пособием при травме печени [13, 37, 38]. Необходимо учитывать ряд факторов: характер строения и ветвления сосудов в различных зонах печени. При разрывах печени без размозжения краев показано ушивание раны простыми одиночными узловыми или блоковидными швами через всю глубину [17, 39]. При формировании поверхностных швов высока вероятность образования закрытых полостей с формированием внутривнутрипеченочных гематом. Наличие

в ране сосуда или желчного протока является показанием к изолированному лигированию синтетической нитью.

Многие рекомендуют П-образные рассасывающиеся швы на атравматической игле с прошиванием через сальник или связки печени [16, 25, 33]. Недостатком методики является образование зон ишемического некроза между лигатурами. Именно в связи с этим некоторые авторы пропагандируют безлигатурный шов, включающий ультразвуковую обработку раны печени с нанесением клеевой полимерной композиции и плотным соединением краев раны между собой, и применение энергии низкочастотного ультразвука частотой 26,5 кГц для мгновенной полимеризации [37]. Использование подобных методик также может приводить к образованию зон коагуляционного некроза [33, 40].

Основные трудности возникают при ушивании глубоких ран печени. Для доступа к дну раневого канала некоторые авторы рекомендуют осуществить разъединение паренхимы с перевязкой сосудов и желчных протоков с последующим ушиванием раны на дренажной трубке [37]. Для профилактики прорезывания швов можно использовать прядь сальника, который обеспечивает надежный гемостаз и ликвидацию полости [13, 38].

В последние годы появились сообщения об использовании современных материалов с термомеханической памятью [11], которые используются в виде скобки с прямыми ножками, которые извлекаются с помощью лигатуры на 6–7-е сутки через трубку. По мнению авторов, при этом достигается надежный гемостаз на всю глубину раны, минимальная травматичность, равномерная дозированная компрессия без прорезывания ткани, что обеспечивает ранний репаративный процесс.

Показанием к «резекции-обработке», по В.С. Шапкину и Ж.А. Гриненко [17], являются тяжелые краевые разрывы, размозжение больших участков печени или глубокие трещины, даже, несмотря на сохранность основных долевых и сегментарных сосудов в связи с тем, что впоследствии часто наблюдается некроз травмированных участков.

Изменилась в последние годы хирургическая тактика при подкапсульных гематомах. Гематомы печени до 5 см в диаметре, не увеличивающиеся в размерах и не пульсирующие, можно не вскрывать. Они требуют динамической комплексной инструментальной оценки с последующим выбором тактики лечения с использованием

миниинвазивных или, в редких случаях, традиционных оперативных вмешательств [8, 41]. Более крупные, а также пульсирующие гематомы должны подвергаться вскрытию и эвакуации содержимого с последующим гемостазом.

До сих пор для остановки кровотечений в трудных случаях, в том числе и как метод отчаяния [7], применяется в виде самостоятельной операции тампонада ран печени, несмотря на такие недостатки, как неудовлетворительный гемостаз, особенно при ранениях крупных сосудов, некроз печеночной ткани при тугом тампонировании, вероятность развития вторичных кровотечений и образования абсцессов [17, 39, 42]. Отдельного обсуждения требует тактика многоэтапного хирургического лечения и тактика «Damage control» [запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение (ЗМХЛ)]. Показаниями к «Damage control» являются:

1) необходимость быстро закончить лапаротомию у пострадавшего со значительной кровопотерей, гипотермией и коагулопатией, который погибает на операционном столе;

2) невозможность остановить кровотечение окончательным (прямым) методом (например, при тяжелом повреждении печени или прорвавшейся тазовой гематоме);

3) невозможность закрыть брюшную полость без натяжения по причине массивного висцерального отека и неподатливости брюшной стенки [4, 20, 44–46].

Практически все исследователи считают, что тактика «Damage control» должна использоваться всякий раз, когда тяжесть состояния пострадавшего такая, что радикальная операция превысит физиологические возможности пациента.

Резекция печени занимает особое место в лечении травм печени и составляет не более 2–4% в структуре оперативных вмешательств. Большинство хирургов считают показанием к резекции обширное разрушение долей, повреждение магистральных сосудов и протоков печени, а также центральные разрывы более 3 см глубиной с развитием гематомы более 10 см в диаметре [7, 32]. После резекции печени раневую поверхность рекомендуют прикрывать сальником, либо обрабатывать методом бесконтактной коагуляции (лазерным или плазменным потоком) с последующим закрытием ее биодеструктурируемой синтетической пленкой или аппликацией клеем С09, инфильтрацией клеем МИК, или же криодеструктором [9].

Для остановки кровотечения при травме печени некоторые рекомендуют перевязку

печеночной артерии, несмотря на высокий риск некроза. Показаниями к перевязке печеночной артерии является глубокий шок, отсутствие донорской крови, недостаточный опыт хирурга, не позволяющий выполнить резекцию печени, а также повреждение труднодоступных участков [40]. Следует заметить, что, учитывая развитое коллатеральное кровообращение в печени, данная манипуляция не приводит к удовлетворительному гемостазу.

В последние годы в литературе появились сообщения о трансплантации печени при тяжелой абдоминальной травме. Во всех 15 описанных случаях трансплантация была выполнена в связи с повреждениями печени IV–V степени [47]. Кроме того, в литературе описан единственный случай ауто трансплантации при травме у 16-летнего пострадавшего [48]. Безусловно, в последующем данная методика будет занимать свое место в хирургии повреждений печени, однако на сегодняшний день это уникальные клинические наблюдения специализированных центров с высоким уровнем подготовки и оснащения.

Оперативные вмешательства при повреждениях печени необходимо завершать дренированием брюшной полости. Дренажи подводят к ушитой ране или к культе печени.

Таким образом, лечение больных с повреждениями печени остается сложной проблемой современной хирургии, требующей дальнейшего изучения. В результате внедрения новых диагностических методов, применения антибактериальных препаратов последнего поколения, иммунотерапии отмечается некоторое улучшение результатов лечения, однако частота осложнений у пострадавших с колото-резаными ранами печени составляет 24,9%, с огнестрельными ранениями – 33,4%, с закрытой травмой печени – 45%, при сочетанной травме – 37,7–38,6%; послеоперационная летальность при колото-резаных ранах составляет 4–10,5%, огнестрельных – 27,3–46,1%, закрытой травме печени 30,4–35,2%, а при сочетанной травме до 39,3% [3, 49, 50]. Кроме того, большое значение имеет и топика повреждений. Так, при повреждениях VIII сегмента печени летальность и осложнения отмечаются в 71 % наблюдений, V сегмента – в 64%, IV сегмента – в 66%, VII сегмента – в 59%, II сегмента – в 23%, III сегмента – в 10% наблюдений. Летальность и осложнения при повреждении левой доли печени наблюдаются лишь в 22% наблюдений, в то время как при повреждении правой доли – в 78% случаев.

Основной причиной летальных исходов при травме печени являются кровотечения (48%) и перитонит (16%).

Литература

1. *Ерьюхин, И.А.* Диагностика и лечение огнестрельных ранений и закрытых травм печени / И.А. Ерьюхин, В.В. Бояринцев // *Анналы хир. гепатол.* – 2002. – № 3. – С. 188–189.
2. *Лебедев, Н.В.* Диагностика повреждений живота при сочетанной травме / Н.В. Лебедев, М.М. Абакумов, В.И. Малярчук // *Хирургия.* – 2002. – № 12. – С. 53–58.
3. *Тарабарин, С.А.* Хирургическое лечение повреждений паренхиматозных органов с использованием конструкций из материалов с памятью формы / С.А. Тарабарин // *Имплантанты с памятью формы.* – 1996. – № 1/2. – С. 52–66.
4. *Asensio, J.A.* Approach to the management of complex hepatic injuries / J.A. Asensio [et al.] // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 48. – P. 66–69.
5. *Абакумов, М.М.* Повреждения живота при сочетанной травме / М.М. Абакумов, Н.В. Лебедев, В.И. Малярчук. – М.: Медицина, 2005. – 176 с.
6. *Абакумов, М.М.* Повреждение внутрипеченочных желчных протоков при ранении и закрытой травме живота / М.М. Абакумов [и др.] // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – № 4. – С. 38–43.
7. *Брюсов, П.Г.* Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме / П.Г. Брюсов, Н.А. Ефименко, В.Е. Розанов // *Вестн. хир.* – 2001. – № 1. – С. 43.
8. *Владимирова, Е.С.* Диагностика и лечение посттравматических объемных образований печени / Е.С. Владимирова [и др.] // *Анналы хир. гепатол.* – 2010. – № 1. – С. 37–42.
9. *Ермолов, А.С.* Травма печени / А.С. Ермолов, М.М. Абакумов, Е.С. Владимирова. – М.: Медицина, 2003. – 192 с.
10. *Ertel, W.* Neue diagnostische Strategien beim polytrauma / W. Ertel, O. Trentz // *Chirurg.* – 1997. – Vol. 68, № 11. – P. 1071–1075.
11. *Розанов, В.Е.* Диагностическая и лечебная видеолaparоскопия при закрытой травме органов брюшной полости: матер. VIII Всеросс. съезда по эндоскопической хирургии / В.Е. Розанов, А.В. Снегур, О.М. Славянский // *Эндоскоп. хир.* – 2005. – № 1. – С. 115.
12. *Brown, M.A.* Blunt abdominal trauma: screening us in 2,693 patients / M.A. Brown [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 218, № 2. – P. 352–358.
13. *Афендулов, С.А.* Ошибки и результаты лечения травм печени / С.А. Афендулов, Б.А. Бегежанов // *Анналы хир. гепатол.* – 1998. – № 3. – С. 176.
14. *Покровский, Г.А.* Осложнения при колото-резаных ранениях печени мирного времени / Г.А. Покровский, В.С. Дурнев, А.М. Стегнов // *Хирургия.* – 1971. – № 7. – С. 120–125.
15. *Moore, E.E.* Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision) / E.E. Moore [et al.] // *J. Trauma.* – 1995. – № 38. – P. 323.
16. *Шалимов, А.А.* Современные аспекты диагностики и лечения закрытой травмы печени и ее осложнений / А.А. Шалимов [и др.] // *Клин. хир.* – 1987. – № 4. – С. 19–21.
17. *Шапкин, В.С.* Закрытые и открытые повреждения печени / В.С. Шапкин, Ж.А. Гриненко. – М.: Медицина, 1977. – 182 с.
18. *Ермолов, А.С.* Тяжелая травма печени: 25-летний опыт хирургического лечения / А.С. Ермолов, М.М. Абакумов, Е.С. Владимирова // *Анналы хир. гепатол.* – 2007. – № 3. – С. 255.
19. *Журавлев, В.Н.* Оптимизации хирургической тактики при травме печени / В.Н. Журавлев, А.П. Евдокимов, В.В. Гришаев // *Анналы хир. гепатол.* – 2003. – № 2. – С. 142–143.
20. *Hirshberg, A.* Computer simulation of hypothermia during «damage control» laparotomy / A. Hirshberg, N. Sheffer, O. Barnea // *Wld. J. Surg.* – 1999. – Vol. 23, № 9. – P. 960–965.
21. *Rhiner, R.* The value of diagnostic peritoneal lavage in emergency situations / R. Rhiner, H.J. Riedtmann-Klee, P. Aeberhard // *Swiss. Surg.* – 1997. – Vol. 3, № 2. – P. 85–91.
22. *Singh, G.* Role of ultrasonography in blunt abdominal trauma / G. Singh [et al.] // *Injury.* – 1997. – Vol. 28, № 9/10. – P. 667–670.
23. *Евтихов, Р.М.* Ультразвуковая диагностика заболеваний и повреждений печени / Р.М. Евтихов [и др.] // *Материалы конференции хирургов-гепатологов «Новые технологии в хирургической гепатологии».* – СПб. 1995. – С. 71–72.
24. *Пугачев, А.Г.* Травма печени у детей / А.Г. Пугачев, Ю.Р. Очиллов, Н.И. Старчук. – Кисшинёв: ШТИИЦа, 1984. – 120 с.
25. *Цыбуляк, Г.Н.* Частная хирургия механических повреждений / Г.Н. Цыбуляк. – СПб.: Гиппократ, 2011. – 576 с.
26. *Щеголев, А.А.* Хирургическая тактика при закрытой травме живота с повреждением печени и селезенки / А.А. Щеголев, Д.В. Платонов, Е.А. Марущак // *Вестник Российского гос. мед. университета.* – 2008. – № 6. – С. 20–23.

27. *Владимирова, Е.С.* Диагностика и выбор лечебной тактики при закрытой травме живота / Е.С. Владимирова, Э.Я. Дубров, А.Н. Смоляр [и др.] // Радиология-практика. – 2010. – № 4. – С. 49–62.
28. *Kahdi, F.* Role of ultrasonography in penetrating abdominal trauma: a prospective clinical study / F. Kahdi [et al.] // J. Trauma. – 2001. – Vol. 50, № 3. – P. 475–479.
29. *Sosa, J.L.* Laparoscopy in 121 consecutive patients with abdominal gunshot wounds / J.L. Sosa. [et al.] // J. Trauma. – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 504–506.
30. *Dagher, I.* Laparoscopic versus open right hepatectomy: a comparative study / I. Dagher [et al.] // Am. J Surg. 2009. – Vol. 198 (2). – P. 173–177.
31. *Хоробрых, Т.В.* Лапароскопическая обработка травматических повреждений печени у больных с тяжелой сочетанной травмой / Т.В. Хоробрых, Д.В. Пастухов, А.Ф. Черноусов // Вестник хир. гастроэнтерол. – 2008. – № 1, – С. 37–41.
32. *Брегадзе, И.Л.* Опыт 73 резекций печени / И.Л. Брегадзе // Хирургия. – 1962. – № 8. – С. 154–155.
33. *Альперович, Б.И.* Хирургия печени / Б.И. Альперович. – Томск, 1983. – 528 с.
34. *Ахмедов, М.Д.* Хирургическая тактика при огнестрельных ранениях печени / М.Д. Ахмедов, Т.Г. Гульмурадов // Матер. конф. хирургов-гепатологов «Новые технологии в хирургической гепатологии». – СПб., 1995. – С. 86–88.
35. *Петровский, Б.В.* Хирургическая гепатология / Б.В. Петровский. – М., 1972. – 352 с.
36. *Фэгэрэшану, И.* Хирургия печени и внутрипеченочных желчных путей / И. Фэгэрэшану [и др.]. – Бухарест : Из-во Академии Соц. Республики Румынии, 1976. – 538 с.
37. *Розанов, В.Е.* Роль современных технологий гемостаза при травме печени / В.Е. Розанов, Н.А. Ефименко, А.А. Пальчиков // Анналы хир. гепатол. – 2003. – № 2. – С. 155.
38. *Урман, М.Г.* Хирургическая тактика при травмах печени и развившихся внутрибрюшных осложнениях / М.Г. Урман, А.В. Субботин // Вестн. хир. – 2009. – № 3. – С. 72–75.
39. *Борисов, А.Е.* Применение миниинвазивной технологии при травмах печени / А.Е. Борисов [и др.] // Анналы хир. гепатол. – 2007. – № 3. – С. 6–9.
40. *Шапкин, Ю.Г.* Актуальные проблемы хирургии повреждений печени / Ю.Г. Шапкин, Р.Ю. Чалык // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 5. – С. 34–38.
41. *Бирюков, Ю.В.* Неоперативное лечение поверхностных повреждений печени / Ю.В. Бирюков, О.В. Волков, А.С. Раджабов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 20–23.
42. *Григорьев, Е.Г.* Хирургия сочетанных повреждений магистральных сосудов и органов живота / Е.Г. Григорьев, Р.И. Расулов, Ю.А. Бельков. – Новосибирск : Наука, 2003. – 176 с.
43. *Гуманенко, Е.К.* Применение хирургической тактики «damage control» при тяжелой сочетанной травме груди и живота / Е.К. Гуманенко [и др.] // Вестн. хир. – 2005. – № 3. – С. 123.
44. *Hirshberg, A.* «Damage control» in trauma surgery / A. Hirshberg, K.L. Mattox // Brit. J. Surg. – 1993. – Vol. 80, № 12. – P. 1501–1502.
45. *Hirshberg, A.* Planned reoperation for trauma: A two year experience with 124 consecutive patients / A. Hirshberg, M. Wall, K.L. Mattox // J. Trauma. – 1994. – Vol. 37, № 3. – P. 365–369.
46. *Jurkovich, G.J.* Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival / G.J. Jurkovich [et al.] // J. Trauma. – 1987. – Vol. 27, № 9. – P. 1019–1024.
47. *Матевосян, Э.* Тупая травма живота с повреждением печени – от попыток селективной консервативной терапии к трансплантации печени / Э. Матевосян [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – № 1. – С. 115–119.
48. *Boggi, U.* Extracorporeal Repair and Liver Autotransplantation after Total Avulsion of Hepatic Veins and Retrohepatic Inferior Vena Cava Injury Secondary to Blunt Abdominal Trauma / U. Boggi // J. Trauma. – 2006. – Vol. 60. – P. 405–406.
49. *Ибадильдин, А.С.* Открытые и закрытые повреждения печени / А.С. Ибадильдин // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – № 3. – С. 192.
50. *Ибадильдин, А.С.* Диагностика и хирургическая тактика при изолированной и сочетанной травме печени / А.С. Ибадильдин, В.И. Кравцов // Практическая медицина. – 2013. – № 2. – С. 49–51.

Б.В. Сигуа

Тел.: 8-911-197-93-43

e-mail: dr.sigua@gmail.com

АССОЦИИРОВАННЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ*С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова, М.В. Фоминцева*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**ASSOCIATED MULTIPLE SCLEROSIS***S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, L.A. Semenova, M.V. Fominceva*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В статье приводятся случаи ассоциации рассеянного склероза (РС) с другими аутоиммунными заболеваниями, известные по литературным источникам, и описывается собственное наблюдение сочетания РС и псориаза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунные заболевания.

The article cites the cases of the association of multiple sclerosis (MS) and other autoimmune diseases, presented in the literature, and contains the own clinical case. We describe a 59-year-old man with a history of psoriasis in combination with MS.

Key words: multiple sclerosis (MS), psoriasis, autoimmune diseases.

Введение

РС относится к мультифакториальным заболеваниям с полигенным механизмом наследования, при котором ближайшие родственники больных занимают промежуточное биомедицинское положение между больными и здоровыми (модель Эдвардса – Фальковера). Сами же больные конституционально относятся к атлетически-пикническому типу с сильно выраженными диспластическими чертами развития (Bergman P. et al., 1978). Дальнейшие исследования добавили индекс полового диморфизма, который у женщин, больных РС, выявлялся в 81,9% случаев (против 39,2% в группе контроля), и сочетание множественных морфологических регионарных дисплазий с прогрессивным течением РС (Доронин Б.М., 1994; Куряченко Ю.Т., 2001, 2004). Таким образом, преморбидная «слабость» в условиях полигенности может приводить к перекрёстным патологическим процессам как аутоиммунного (в 5,6%), так и другого (в 5,2%) характера и даже к сочетанию разных нозологических форм у одного и того же больного (Regal A.R. et al., 2005). Так, известны случаи поражения зрительного нерва, спинного мозга и периферических нервов при красной волчанке, напоминающие синдром рассеянного склероза (Hackett E.R. et al., 1974; Allen I.V. et al., 1979; Devos P. et al., 1984; Al-Husaini A., Jamal G.A., 1985), случаи оптиконеврита, синдрома РС и миастении с различными типами антигенов гистосовместимости (Achari A.N.

et al., 1976; Ghezzi A. et al., 1984; Somer H. et al., 1989), необычные случаи сочетания РС и БАС, подтверждённые клинико-морфологически (Hader W.J. et al., 1986; Toscano A. et al., 2001). У родственников больных РС довольно часто наблюдается псориаз (Annunziata P. et al., 2000). Интерес к теме «псориаз – рассеянный склероз» в последнее время возобновился в связи с успешными клиническими испытаниями фумаратов для лечения РС (Schilling S. et al., 2005; Brune N., Schimrigk S., 2005), которые до этого 30 лет использовались для лечения псориаза.

Материал и методы исследования

Приводим анализ собственного клинического наблюдения.

Больной Ф., 59 лет, инженер, работает. С 30 лет страдает вульгарным псориазом.

Неврологические проблемы появились в августе 2013 г., когда утром при пробуждении ощутил онемение и «скованность» правой кисти.

При УЗДГ сосудов головы и шеи выявлены признаки умеренной венозной дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне.

При ЭНМГ нервов правой руки данных за нарушение проведения нервного импульса по сенсорным и моторным волокнам не получено.

На МРТ головного и шейного отдела спинного мозга выявлено два очага:

1) на уровне С2 – гиперинтенсивный на Т2ВИ и гипоинтенсивный на Т1ВИ очаг с нечеткими контурами размерами 17×5 мм;

2) на границе Варолиева моста и средней ножки мозжечка слева – гиперинтенсивный на Т2ВИ и гипоинтенсивный на Т1ВИ очаг с нечёткими контурами размерами 6×3 мм.

Вазоактивная и метаболическая терапия по месту жительства привела к некоторому улучшению движений в руке.

Через год появилась слабость в ногах при ходьбе. На повторной МРТ визуализирован новый очаг в левой гемисфере, располагающийся перивентрикулярно у заднего рога бокового желудочка и перпендикулярно средней сагиттальной плоскости гиперинтенсивный на Т2ВИ, FlairИП и гипоинтенсивный на Т1ВИ размерами 24×14 мм со слабой интенсивностью МР-сигнала на DWI.

Новых лечебных назначений по месту жительства не сделано.

Через полгода обратился в нашу клинику с жалобами на слабость в правой кисти, слабость в ногах, пошатывание при ходьбе, общую повышенную утомляемость и замедление мыслительных процессов: «стало трудно думать».

На МРТ после в/в контрастирования выявлены множественные очаги (10) в обеих гемисферах, расположенные перивентрикулярно, субкортикально, субэпендимально с накоплением контрастного вещества по периферии перивентрикулярного очага около тела бокового желудочка слева. Визуализирована также кистозная трансформация шишковидной железы, церебральная ангиодистрофия, гидроцефалия.

Неврологически: парез зрака вверх, недостаточность конвергенции, мелкокоразмашистый вертикальный нистагм при взгляде вверх, положительные симптомы орального автоматизма, гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон на правой руке и ноге, уступчивость в дистальных отделах, кожные брюшные рефлексы не выявляются, в ногах лёгкий симптом складного ножа, симптом Бабинского, синкинезия Штрюмпеля и клонус на правой стопе, негрубая интенция при ПНП с обеих сторон, в позе Ромберга – пошатывание в обе стороны. Тазовые функции контролирует.

При записи ЗВП латентность Р100 слева – 103, справа – 108 мс, морфология всех компонентов потенциалов (N75, Р100, N 145) сохранена.

Анализ СМЖ: свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов каппа – 0,71 (норма – до 0,5), лямбда – 1,4 (норма до 0,1 мкг/мл), определён интратекальный патологический синтез IgG (3 тип по Anderson et al., 1994).

Лейкоцитарное фенотипирование: HLAB7 и B27 не выявлены.

Таким образом, при инструментальном и лабораторном обследовании определён цереброспинальный умеренно активный демиелинизирующий процесс с преобладанием цитотоксической направленности в отношении миелинообразующих олигодендроглиоцитов : сенсibilизация ОБМ Т-хелперов 1-го типа – Th1 с индукцией TNF α (Melzietal G.V., 2011) (табл. 1).

Таблица 1

Параметры провоспалительного цитокинового звена иммунитета (пг/мл)

Продукция спонтанная	Индукцированная	Содержание в сыворотке
TNF α 3 (0–50)	1719* (500–1500)	2 (0–50)
IFN γ 146 (0–50)	764 (1000–5000)	25 (0–50)

TNF – фактор некроза опухолей альфа; IFN – интерферон гамма; в скобках – нормальные показатели; * – значимые изменённые показатели.

Таблица 2

Функциональная активность лимфоцитов

Условия реакции бласттрансформации лимфоцитов	Индекс стимуляции
Спонтанная пролиферация (3-суточная культура)	0,5 (0,5–1,5)
ФГА (15 мкг/мл)	30,9 (13,0–60,0)
PWM (5 мкг/мл)	4,7 (3,0–10,0)
Спонтанная пролиферация (7-суточная культура)	1,2 (0,5–2,0)
ОБМ (2,5 мг/мл)	1,3* (0,0–1,1)
ОБМ (15 мг/мл)	0,8 (0,0–1,1)

ФГА – фитогемагглютинин; PWM – митогенлаконоса; ОБМ – основной белок миелина; в скобках – нормальные показатели; * – значимые изменённые показатели.

При правильном лечении предполагается редукция патологического процесса в связи с отсутствием прогностически неблагоприятных лейкоцитарных антигенов как для «рассеянного склероза», так и для «псориаза» и преобладания свободных лёгких цепей лямбда, нехарактерных для прогрессирующего РС.

В связи с тем, что в настоящее время имеется на вооружении только один селективный иммунодепрессант, подавляющий активность TNF α , – это тимодепрессин, и что, по сообщению Ральфа Голда из Германии, препарат фумаровой кислоты фумадерм подавляет активность очагов демиелинизации в 90% случаев (см. интернет-ресурс Alisa 46068/09/02/2013), нами выбрана терапевтическая комбинация тимодепрессина (5 циклов в/м введения 1,0), ферретаба (по 1 капс./сут в течение 3-х мес.) и отвара дымянки (2 ст. л. на 0,5 кипятка).

После 3-месячного курса лечения при протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга признаков активности очагов демиелинизации не выявлено, в крупных очагах – признаки атрофического процесса. Соотношения концентраций основных метаболитов: NAA/Cho = 2,7–2,4; NAA/Cr = 3,0–3,1; NAA/Cho+Cr = 1,6–1,8. Пики лактата и липидов – выше изолинии, их концентрации – 6,68–18,3. Концентрация глутамин/глутамата до 4,57–5,70.

Субъективная симптоматика улучшилась: немотивированная утомляемость исчезла, ловкость в правой кисти увеличилась, вышел на работу.

Объективно: нистагм не определяется, брюшные рефлексы восстановились, тонус в ногах обычный, клонус в правой стопе не вызывается, сохраняется правосторонняя гемигиперрефлексия, на кистях – флексорные патологические пирамидные знаки, стопные экстензорные феномены не вызываются.

Рекомендована ощелачивающая и антиоксидантная терапия.

Заключение

У пожилого мужчины, длительное время страдающего вульгарным псориазом, в процессе естественного старения мозга с катаболизмом белого и серого вещества (церебральная ангиодистрофия, смешанная заместительная гидроцефалия, атрофическая трансформация пинеальной железы и атрофические процессы в очагах демиелинизации) произошла онтогенетическая активизация интраклеточных вос-

палительно-аллергических процессов с сенсублизацией иммунокомпетентных клеток к основному белку миелина. Отечественные препараты, подавляющие активность провоспалительных цитокинов (тимодепрессин, ферретаб, дымянка), улучшили его субъективное и объективное клиническое состояние до восстановления работоспособности. Следует отметить, что начало поражения ЦНС со спинального очага при РС с парезом кисти хорошо изучено в Научном центре неврологии РАМН (Куликова С.Н., 2013), где показано, что парез кисти при ремиттирующем РС, обусловленный спинальным поражением, сопровождается нейропластическими процессами с функциональной перестройкой коры головного мозга.

Литература

1. Bergman, P. Typy somatyczne chorych na stwardnienie rozsiane/ P. Bergman, A. Kedzia, Z. Rajchel // Neurol. Neurochir. pol. – 1978. – Vol. 22, N.1. – P. 15–22.
2. Доронин, Б.М. Морфофункциональные показатели и соматотип в устойчивости к действию фенотипических факторов развития демиелинизирующих процессов : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Б.М. Доронин. – Новосибирск, 1994. – 30 с.
3. Куряченко, Ю.Т. Клинико-конституциональные особенности патогенеза рассеянного склероза : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Ю.Т. Куряченко. – Новосибирск : 2001. – 37с.
4. Regal, A.R. Coexistence of Multiple sclerosis and autoimmune disease / A.R. Regal // Abstr. ofECTRIMS. – Thessaloniki, 2005. – p. 333.
5. Hackett, E.R. Optic Neuritis in Systemic Lupus Erythematosus / E.R. Hackett, R.D. Martinez, P.F.Larson, R.M. Paddison // Arch.Neurol. (Chic). – 1974. – Vol. 31, № 1. – P. 9–11.
6. Allen, I.V. Systemic Lupus Erythematosus Clinically Resmbling Multiple Sclerosis with unusual pathological and ultrastructural features / I.V. Allen, J.H. Millar, J. Kirk, R.K.A. Shillington // J. neurol. neurosurg. psychiatr. – 1979. – Vol. 42, № 5. – P. 392–401.
7. Al-Husaini, A. Myelopathy as the main presenting feature of systemic lupus erythematosus / A. Al-Husaini, G.A. Jamal // Europ. Neurol. – 1985. – Vol. 24, №.2. – P. 94–106.
8. Devos, P. Sclerose en plaques et maladielupique / P. Devos, A. Destee, L. Prin, P. Warot // Rev. neurol. – 1984. – Vol. 140, № 8/9. – P. 513–515.
9. Somer, H. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis. Epidemiological survey and immunological findings / H. Somer, K. Muller,

E. Kinunen // J. neurol. Sci. – 1989. – Vol. 89, № 1. – P. 37–48.

10. *Achari, A.N.* Multiple Sclerosis and Myasthenia gravis. A Case Report with single fiber electromyography / A.N. Achari, J.V. Trontelij, R.J. Campos // Neurology. – 1976. – Vol. 26, № 6(1). – P. 544–546.

11. *Ghezzi, A.* Case of myasthenia gravis associated with optic neuritis / A. Ghezzi, M. Zaffaroni, D. Caputo, A. Zibetti, G. A. Mariani // J. neurol. – 1984. – Vol. 231, № 2. – P. 94–95.

12. *Hader, W.J.* The concurrence of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / W.J. Hader, B. Rozdilsky, C.P. Nair // Canad J. neurol. Sci. – 1986. – Vol. 13, №1. – P. 66–69.

13. *Toscano, A.* Unusual association of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. A report of 4 cases. / A. Toscano, M.G. Grasso, M.C. Fazio // Abstr. of ECTRIMS. – Dublin, 2001. – P. 412.

14. *Annunziata, P.* High frequency of psoriasis in relatives of on Italian MS population / P. Annunziata, P. Morana, S. Pluchino // Abstr. of ECTRIMS. – Copenhagen, 2000. – P. 240.

15. *Schilling, S.* Fumarate therapy ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Schilling // Abstr. of ECTRIMS. – Thessaloniki, 2005. – P. 197.

16. *Brune, N.* Oral fumarate therapy alters cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / N. Brune, S. Schimrigk // Abstr. of ECTRIMS. – Thessaloniki, 2005. – P. 643.

17. *Melzi, G.V.* Alpha-tumor necrosis factor (TNF) levels in CSF from patients with demyelinating inflammatory CNS diseases / G.V. Melzi, d'Eril, D.M. Franciotta, G.V. Martino // Abstr. of ECTRIMS. – Amsterdam, 2011. – P. 615.

18. *Alisa 46068* [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.woman.ru/health/medley7/thread/3745392/922.

19. *Куликова, С.Н.* Парез кисти при ремитирующем рассеянном склерозе (динамическое клиничко-нейровизуализационное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 30 с.

С.В. Лобзин

e-mail: Sergei.Lobzin@spbmapo.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц сверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуночные подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.