

# ВЕСТНИК

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

Научно-практический журнал

**Том 6 • № 1 • 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 РАМН, 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.)	В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)	С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Зайчик (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. РАМН)	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.)

### 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](http://www.elibrary.ru)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: [vestnik@spbmaro.ru](mailto:vestnik@spbmaro.ru)

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

Тираж: 1000 экз.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.А. Паскаръ*

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ НА ОСНОВЕ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ..... 7

*А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Г. Шемеровская*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ..... 14

*Е. А. Трофимов, Я.А. Лейнеман, В. И. Мазуров, Р.М. Файзенберг, Т.А. Голымбиевская*

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ..... 20

*Н.И. Глушков, М.А. Иванов, П.Б. Бондаренко, В.В. Зайцев, Т.А. Новицкая, Н.С. Коплярова, Ж.М. Пиханова, А.С. Шаповалов, М.А. Афлитонов, А.В. Гурина*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН ..... 30

*В.В. Шилов, В.И. Саноцкий, Л.П.Пивоварова, В.А. Лукин, М.Е. Мальшеев*

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТОКСИКОЗА, АКТИВАЦИИ КОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ..... 35

*А.А. Айзенштадт, О.В. Сутильникова, А.Б. Смолянинов*

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПРОДУКЦИЮ IL-4 И IGE АКТИВИРОВАННЫМИ АЛЛЕРГЕНОМ ЛИМФОЦИТАМИ..... 43

*А.Б. Смолянинов, Ф.П. Романюк, Н.Д. Саймуродова, И.А. Пирожков*

ДЛИНА ТЕЛОМЕР ХРОМОСОМ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ..... 49

*А.В. Силин, А.Ф. Елисеева*

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 55

*А.Б. Сингаевский, М.Ю. Цикоридзе*

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ ..... 59

*С.В. Авакимян, Д.А. Жане, В.И. Шапошников, Г.К. Карипиди, В.А. Авакимян, И.И. Бельский*

СИНДРОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО ПЕРИТОНИТА ..... 66

*С.О. Мазуренко, Н.Н. Кулаева, К.Г. Старосельский*

ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ..... 70

*М.А. Чернявский, О.Г.Тетерин, Д.А. Маланин*

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ ОСЕВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ ФОРМЫ НОГ ..... 77

*В.В. Панова, В.Л. Пастушенко*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА И КОРТИЗОЛА У ЖЕНЩИН С ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА «ИЗОТРЕТИНОИН».....	81
--	----

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*В.Н. Филатов, Ф.Н. Кадыров, М.Т. Югай*

ПРОБЛЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРАКТА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И РИСКИ .....	87
---	----

## **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

*В.С. Лучкевич, И.Л. Самодова, А.П. Фигуровский, Т.З. Аликбаев*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ НА МЛАДШИХ КУРСАХ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА .....	98
--	----

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*Ю.С. Удлер, Т.Н. Новикова*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕСЕМЕЙНОЙ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ КАРДИОМИОПАТИИ – СИНДРОМА ТАКАЦУБО.....	104
--	-----

*В.И. Трофимов, В.Н. Марченко, В.И. Мазуров, Т.Г. Шемеровская, М.Г. Рыбакова,*

*О.А. Смутьская, М.К. Зинакова, Т.А. Лапина, Н.Н. Рогачева, Н.В. Швед*

СЛУЧАЙ СТРОНГИЛОИДОЗА У БОЛЬНОГО С ДЕРМАТОМИОЗИТОМ.....	108
---	-----

<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....	114
----------------------------------	-----

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

*N.A. Paskar*

OPTIMIZATION CONTROL OF QUALITY OF MEDICAL ASSISTANCE  
FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DYNAMIC MONITORING  
ON THE BASIS OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES ..... 7

*A.L. Chudinov, I.B. Belyaeva, V.I. Mazurov, T.G. Shemerovskaya*

CLINICAL FEATURES OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS ..... 14

*E. A. Trofimov, I. A. Leineman, V.I. Mazurov, R.M. Faizenberg, T.A. Golimbievskaya*

PULMONARY MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS ..... 20

*N.I. Glushkov, M.A. Ivanov, P.B. Bondarenko, V.V. Zaycev, T.A. Novitskaya, N.S. Kopyarova,  
Zh.M. Pikhanova, A.S. Shapovalov, M.A. Aphlironov, A.V. Gurina*

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PECULIARITIES  
OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN WOMEN ..... 30

*V.V. Shilov, V.I. Sanotsky, L.P. Pivovarova, V.A. Lukin, M.E. Malyshev*

RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION DEVELOPMENT,  
ENDOTOXEMIA, COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH  
ACUTE POISONING BY NEUROLEPTICS ..... 35

*A.A. Ayzenshtadt, O.V. Supilnikova, A.B. Smolyaninov*

MESENCHYMAL STEM CELLS INFLUENCE ON IL4 AND IGE PRODUCTION  
BY ALLERGEN ACTIVATED LYMPHOCYTES..... 43

*A.B. Smolyaninov, F.P. Romanyuk, N.D. Saimurodova, I.A. Pirozhkov*

CHROMOSOME TELOMERE LENGTH IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS  
IN DIFFERENT AGE GROUPS ..... 49

*A.V. Silin, A.F. Eliseeva*

MANIFESTATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF PERIODONTIUM IN PATIENTS  
WITH ISCHEMIC HEARD DISEASE ..... 55

*A.B. Singaevsky, M.Yu. Tsikoridze*

OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS IN CASE OF COMPLICATED COLON CANCER  
IN MULTIDISCIPLINARE HOSPITAL..... 59

*S.V. Avakimyan, D.A. Zhane, V.I. Shaposhnikov, G.K. Karipidi,  
V.A. Avakimyan, I.I. Belsky*

SYNDROME OF ABDOMINAL HYPERTENSION IN THE FORECAST  
CURRENT PANCREATOGENIC PERITONITIS..... 66

*S.O. Mazurenko, N.N. Kulaeva, K.G. Staroselsky*

THE IMPACT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON BONE METABOLISM  
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ..... 70

*M.A. Chernyavskiy, O.G. Teterin, D.A. Malanin*

LIFE QUALITY DYNAMICS OF PATIENT'S WITH SMALL AXIAL DEFORMATION  
OF LOWER EXTREMITIES IN A PROCESS OF LEGS FORM CORRECTION..... 77

*V.V. Panova, V.L. Pastushenkov*

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF PROLACTIN AND CORTISOL LEVELS IN WOMEN WITH ACNE VULGARIS OF VARYING DEGREES OF SEVERITY OF THE DISEASE WHEN USING THE DRUG ISOTRETINOIN .....	81
---	----

#### **HEALTH CARE OR PUBLIC HEALTH ORGANIZATION**

*V.N. Filatov, F.N. Kadyrov, M.T. Yugay*

THE ISSUES OF IMPLEMENTATION EFFECTIVE CONTRACT IN HEALTHCARE SYSTEM: OPPORTUNITIES AND RISKS .....	87
--	----

#### **PREVENTIVE MEDICINE**

*V.S. Luchkevich, I.L. Samodova, A.P. Figurovskiy, T.Z. Alikbaev*

MEDICAL AND SOCIAL AND HYGIENIC FEATURES OF THE EDUCATIONAL PROCESS AND THE LEARNING ENVIRONMENT OF STUDENTS ON AN UNDERGRADUATE MEDICAL STUDENT .....	98
--	----

#### **CASE REPORT**

*J. S. Udler, T. N. Novikova*

CLINICAL CASE OF THE NON-FAMILIAL UNCLASSIFIED FORM OF THE CARDIOMYOPATHY – SYNDROME TAKOTSUBO .....	104
---	-----

*V.I. Trofimov, V.N. Marchenko, V.I. Mazurov, T.G. Shemerovskaya, M.G. Rybakova,  
O.A. Smulskaya, M.K. Zinakova, T.A. Lapshina, N.N. Rogachyova, N.V. Swede*

THE CASE OF STRONGYLOIDIASIS IN PATIENT WITH DERMATOMYOSITIS .....	108
--	-----

<b>INSTRUCTIONS FOR AUTHORS</b> .....	114
---------------------------------------	-----

## ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ НА ОСНОВЕ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

*Н.А. Паскарь*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## OPTIMIZATION CONTROL OF QUALITY OF MEDICAL ASSISTANCE FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DYNAMIC MONITORING ON THE BASIS OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES

*N.A. Paskar*

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

© Н.А. Паскарь, 2014

Использована компьютерная программа с автоматизированной аналитической системой (Регистр АГ). В разработке данной программы приняли участие специалисты Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) (г. Москва) совместно с центром информационных технологий ФГУ НИИ кардиологии (г. Саратов). Продемонстрирована положительная динамика путем оптимизации контроля качества медицинской помощи, оказанной 1474 пациентам с факторами риска и артериальной гипертензией (АГ), на основе инновационных технологий при динамическом амбулаторном мониторинге. Технология «Регистр АГ» может быть использована в лечебно-профилактических учреждениях с целью совершенствования качества оказания медицинской помощи больным с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, качество медицинской помощи, индикаторы качества, Интернет-технологии.

Medical data of 1474 hypertensive patients for the period 2007–2009 were analyzed. Special software (Web-based Register of Arterial Hypertension) produced by Moscow Cardiologist, Scientific and Clinical Centre and Saratov Research Institute of Cardiology permits to input the important data of medical care dynamically.

Demonstrated positive dynamics by optimizing the quality control of medical assistance for patients with arterial hypertension based on innovative technologies in dynamic monitoring including 1474 patient with risk factors and arterial hypertension.

Technology is «the Register AH» can be used in hospitals to improve the quality of medical care to patients with arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, quality of care, indicators of quality, Internet-technologies.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена среди населения Российской Федерации (РФ) и является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Распространенность АГ в РФ составляет 39,3% среди мужчин и 41,1% среди женщин, при этом должным образом артериальное давление (АД) контролируется у 17,5% женщин и у 5,7% мужчин [1]. С риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до 50-летнего возраста ассоциируется как систолическое артериальное давление (САД), так и диастолическое (ДАД), после 50-ти лет САД является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Риск развития ССО

у больных, страдающих АГ, зависит не только от уровня повышенного АД, но и от суммарной степени риска, который в свою очередь определяется как немодифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст, отягощенная наследственность по ССЗ, так и модифицируемыми факторами риска (МФР): курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, сахарный диабет, дислипидемии, уровень АД, психосоциальный стресс и их совокупность [2, 3]. К настоящему времени выполнены многочисленные научно-исследовательские работы, доказавшие возможность коррекции факторов риска и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сформирована

научная концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – концепция факторов риска [4, 5]. Реализация целевых программ, принятых на федеральном, региональном и муниципальных уровнях в области кардиологии способствовала решению ряда вопросов, особенно касающихся профилактики ССЗ [6, 7]. Шире внедряются новые информационные технологии. Среди них заслуживает внимание технология «Регистр АГ» – автоматизированная информационно-аналитическая система, которая может быть использована с целью оптимизации контроля качества медицинской помощи при динамическом мониторинге пациентов с артериальной гипертензией в условиях первичного звена здравоохранения [8].

**Цель исследования:** оценка контроля качества оказания медицинской помощи при динамическом наблюдении за больными артериальной гипертензией с использованием инновационных технологий.

#### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные объективного и лабораторно-инструментального обследования амбулаторных карт № 025/у-04 на пациентов с повышенным артериальным давлением и факторами сердечно-сосудистого риска. За период 2007–2009 гг. было проанализировано 1474 амбулаторных карт с вышеуказанными характеристиками. Для обработки данных с целью контроля качества оказания медицинской помощи больным с артериальной гипертензией была применена на основе Интернет-технологий компьютерная программа (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2005611088 от 5.05.2005 г.) с автоматизированной аналитической системой (Регистр АГ). Программное обеспечение «Регистр АГ» является многопользовательской компьютерной системой, рассчитанной на функционирование в режиме удаленного доступа через Интернет (Internet Explorer версии 5.0 и выше). В разработке программы приняли участие специалисты Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) (г. Москва) совместно с центром информационных технологий ФГУ НИИ кардиологии (г. Саратов). Алгоритм методологии построен в соответствии с Национальными рекомендациями (НР) и Российскими по АГ 2008 года (третий пересмотр) [6, 7] и заложен в компьютерную программу «Регистр АГ».

В Программу включен мониторинг мероприятий профилактики, диагностики и лечения. Качество оказания медицинской помощи больным АГ оценивалось путем сравнения профилактических, диагностических и лечебных действий врача Регистра АГ (врач, специально прошедший обучение) с Национальными и Российскими рекомендациями. Необходимо отметить тот факт, что Программа позволяет врачу Регистра вводить медицинские данные в режиме online, а также определять клинические индикаторы качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией за выбранный диапазон времени.

#### Результаты и их обсуждение

В результате проведенной работы определены индикаторы качества оказания медицинской помощи пациентам с установленной артериальной гипертензией при динамическом амбулаторном наблюдении. По заложенным алгоритмам автоматически по запросу пользователя рассчитаны индикаторы качества медицинской помощи, последние доступны в режиме online. Критерии, по которым было включение пациента в Регистр АГ для определения индикатора качества оказания медицинской помощи, представлены в таблице 1.

**Индикатор качества медицинской помощи** – это количественный показатель, отражающий структуру, процесс или результат оказания медицинской помощи» (А. Donabedian). В процессе работы с компьютерной программой «Регистр АГ» сформирована электронная история болезни по годам динамического наблюдения на каждого пациента с артериальной гипертензией. **Качество медицинской помощи (КМП)** – это совокупность характеристик медицинской помощи, направленных на удовлетворение потребностей граждан в эффективном предупреждении и лечении заболеваний, повышении качества жизни и увеличении ее продолжительности. За период 2007–2009 гг. проанализировано качество медицинской помощи 1474 больным Регистра АГ, у которых в амбулаторной карте № 025/у-04 было зарегистрировано повышенное артериальное давление врачом амбулаторно-поликлинического звена. Результаты контроля качества оказания медицинской помощи при динамическом наблюдении больных, страдающих артериальной гипертензией, оказались неоднородными, и в разные периоды наблюдения характеризовались следующими клиническими индикаторами.

**Критерии включения пациента в Регистр АГ для определения индикатора качества оказания медицинской помощи**

Регистрация пациентов с АГ, у которых имеются один или несколько модифицируемых факторов риска и получившим рекомендации по изменению образа жизни 1 раз/год	Необходимо наличие в амбулаторной карте пациента всех перечисленных показателей
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Измерение АД производилось по стандартной методике, при этом учитывался возраст и наличие СД</li> <li>2. Уровень АД при регистрации составил: САД 140 мм рт. ст. и более, ДАД 90 мм рт. ст. и более</li> <li>3. Уровень АД регистрировался в течение не менее 2-х визитов к врачу</li> <li>4. Измерение АД производилось 2 раза при каждом визите</li> <li>5. Интервалы между визитами составляли:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– при гипертензии I степени – 3 мес.</li> <li>– при гипертензии II степени – 3 мес. – 2 нед.</li> <li>– при гипертензии III степени без ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней – 1–2 нед.</li> <li>– при гипертензии III степени с наличием ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней – 1 нед. (или лечение назначается при первом визите)</li> </ul> </li> <li>6. Данные измерений получены при амбулаторном мониторинговании АД по показаниям, предусмотренным Национальными рекомендациями по АГ</li> <li>7. Наличие записей, свидетельствующих о выявлении в течение 1 года наблюдения хотя бы одного модифицируемого фактора риска у пациента</li> <li>8. Наличие записей, свидетельствующих о хотя бы одной в течение 1 года наблюдения врачебной рекомендации по изменению образа жизни пациента</li> </ol>

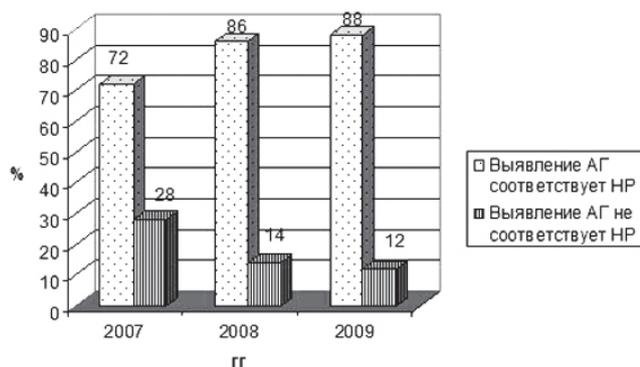
***Динамика оценки качества выявления артериальной гипертензии за период 2007–2009 гг. работы Регистра АГ***

***Индикатор «Выявление артериальной гипертензии»***

Для выполнения данного индикатора необходимо было выполнить следующие условия. Согласно первому условию, в амбулаторной карте пациента с повышенным АД должны быть записи минимум о двух последовательных визитах с регистрацией уровня АД, превышающего 140/90 мм рт. ст. и дат визитов с интервалами не менее одной недели и не более четырех недель. Согласно второму условию, в амбулаторной карте пациента с повышенным АД была бы запись хотя бы об одном визите, но с регистрацией уровня АД, равного или превышающего 180/110 мм. рт. ст. или согласно тре-

тнему условию, необходимо в амбулаторной карте записи документально подтвержденной артериальной гипертензии (выписная справка из медицинского учреждения) в случае отсутствия данных о первом случае повышения АД. Выполнение индикатора определялось наличием доказательных данных о наличии АГ. Невыполнение индикатора считалось в том случае, если отсутствовали повторные визиты или имелись несоответствия между интервалами визитов или в случае гипердиагностики АГ при оптимальной периодичности визитов. Был проведен анализ качества выполнения мероприятий по выполнению данного индикатора – выявления артериальной гипертензии. При оценке динамического амбулаторного мониторинга в Санкт-Петербурге за период 2007–2009 гг., включающий в Регистр АГ 1474

пациента с повышенным АД (АДс  $\geq 140$  или АДд  $\geq 90$  мм рт.ст.), наблюдалась качественная работа врача амбулаторно-поликлинического учреждения, особенно ко второму и третьему году ведения Регистра. Так, если в 2007 г. среди 1162 лиц с повышенным АД выявление артериальной гипертензии было установлено врачом поликлиники у 839 (72%) пациентов в соответствии с Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии, то в 2008 г. – у 86%, 2009 г. – у 88% среди лиц, вновь включенных в Регистр АГ (рис. 1).



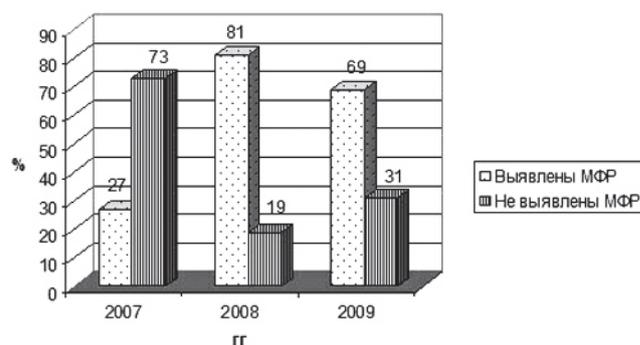
**Рис. 1.** Динамика оценки качества выявления артериальной гипертензии:  
АГ – артериальная гипертензия; НР – национальные рекомендации

При анализе причин неоптимального выявления АГ в 2007 г. среди лиц с повышенным артериальным давлением обращало на себя внимание несоответствие интервалов между визитами. Если в 2007 г. несоответствие интервалов между визитами пациента наблюдалось у 304 человек, то в 2008 г. интервалы между визитами не соответствовали только у 50 человек, а в 2009 г. – у 49 лиц.

#### *Индикатор «Выявление модифицированных факторов риска»*

Для выполнения вышеуказанного индикатора необходимо было выполнить следующие условия. Согласно первому условию, в амбулаторной карте пациента с установленной АГ должны быть записи об опросе пациента о табакокурении, физической активности, нерациональном питании и злоупотреблении алкоголем. Согласно второму условию – наличие в амбулаторной карте записей антропометрии и указанного индекса массы тела. Третьим условием – наличие лабораторных данных: уровня общего холестерина крови и его фракций.

Выполнение индикатора определялось наличием доказательных данных о наличии хотя бы одного МФР. Невыполнение индикатора считалось в том случае, если отсутствовали данные о МФР и не были выполнены мероприятия: отсутствие в амбулаторной карте данных опроса о вышеперечисленных МФР или данных объективного исследования, или отсутствие лабораторных данных (липидограммы). Был проведен анализ качества выполнения мероприятий по выполнению данного индикатора. При оценке качества выявления модифицируемых факторов риска за период 2007–2009 гг. ведения Регистра АГ наблюдалась положительная динамика, характеризующаяся более высокими показателями в 2008 г. (рис. 2). Так, если в 2007 г. среди 839 лиц с АГ выявление МФР наблюдалось у 227 (27%) пациентов в соответствии с НР по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, то в 2008 г. – у 372 (81%), в 2009 г. индикатор был выполнен в 69%.

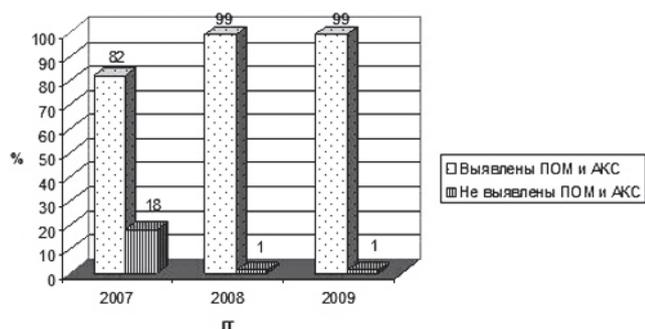


**Рис. 2.** Оценка качества выявления модифицируемых факторов риска среди пациентов артериальной гипертензией при динамическом наблюдении:  
МФР – модифицируемый фактор риска

При анализе причин неоптимального МФР среди лиц с АГ в 2007 г. имело место отсутствие данных об уровне холестерина крови в 71% случаев, уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в 74% случаев, в 2008 г. картина выявления МФР резко изменена в положительную сторону выполнения стандарта. Отсутствовали данные об уровне холестерина крови только у 14 человек, уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у 15 человек. За 2008 г. у всех (100%) лиц проведен опрос об употреблении алкоголя, рациональном питании, об уровне физической активности. В 2009 г. выполнение этого показателя соответствовало 69%.

*Индикатор «Выявление поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС)»*

Для выполнения вышеуказанного индикатора необходимо было выполнение следующих условий. Согласно первому условию, в амбулаторной карте пациента с установленной АГ должны быть записи о выявлении поражения органов-мишеней, хотя бы одного из приведенных ниже: гипертонической ретинопатии, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нефропатии, протеинурии. Согласно второму, должны быть записи о выявлении ассоциированных клинических состояний: стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, атеросклеротического поражения периферических сосудов, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атак (Российские рекомендации, 2008 г.). Выполнение индикатора считалось, если имелись записи в амбулаторной карте, документально подтверждающие хотя бы одного из перечисленных ПОМ или АКС. При оценке качества мероприятий по выявлению поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний за период 2007–2009 гг. ведения Регистра АГ наблюдалась положительная динамика, характеризующаяся более высокими показателями выявления индикатора за последние два года (рис. 3). Так, при оценке качества мероприятий по выявлению поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний оказалось, что врачом в 2007 г. установлено из 839 пациентов с АГ только у 688 (82%) выявление ПОМ и АКС в соответствии с НР по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. В 2008 г. качество



**Рис. 3.** Оценка качества выявления поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний у пациентов АГ при динамическом наблюдении: ПОМ – поражение органов-мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния

выявления этого индикатора достигло 99%; сохранялся этот уровень в 2009 г. – 99% (997 на 1000). Среди причин неоптимального выявления индикатора ПОМ и АКС среди лиц с АГ 2007 г. отмечены следующие: отсутствие данных о ГЛЖ у 149 человек, протеинурии – у 147 человек, об уровне креатинина и мочевины крови – у 142 человек, осмотра окулиста – у 149 человек.

*Индикатор «Регистрация больных АГ, у которых достаточно данных для расчета персонального риска (ПР) развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений»*

По данным регистра за 2007 г., среди 839 лиц с АГ отмечалось достаточно данных для расчета ПР у 177 (21%) пациентов в соответствии с Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. В 2008 г. качество мероприятий по сбору данных для вычисления фатального персонального риска по модели SCORE среди больных АГ выполнено в 94% случаев (941 на 1000 больных АГ); в 2009 г. установление индикатора соответствовало из расчета 731 на 1000. При анализе причин неоптимального расчета ПР в 2007 г. имело место отсутствие данных об уровне холестерина крови у 87% пациентов. В 2008 г. только у 16 (5%) пациента отмечено отсутствие данных об уровне холестерина крови.

*Индикатор «Выполнение немедикаментозных мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых осложнений» среди больных артериальной гипертензии, имеющих модифицируемые факторы риска*

Профилактические мероприятия на основе Интернет-технологий анализировались у пациентов артериальной гипертензии, у которых зарегистрированы модифицируемые факторы риска. Для выполнения данного индикатора необходимо, чтобы в амбулаторной карте пациента артериальной гипертензией с МФР имелись записи врача, свидетельствующие о том, что даны рекомендации по изменению образа жизни (прекращение курения, рациональное употребление алкоголя, рациональное питание, повышение физической активности и нормализация массы тела). Анализ профилактических мероприятий проведен на большом количестве зарегистрированных пациентов. За период 2007–2009 гг. в Регистр АГ включено всего 1474

лиц с АГ, имеющих МФР. Анализ показал, что профилактические рекомендации даны (2007 г.) по изменению образа жизни пациентам из расчета 996 на 1000 больных АГ. В 2008 г. рекомендации по профилактике даны 98% пациентам (984 на 1000 больных АГ), в 2009 г. – из расчета 995 на 1000 больных АГ. Кроме того, Регистр АГ позволял провести учет больных с установленной АГ, у которых достаточно данных для расчета персонального риска 10-летнего развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Величина ПР как индикатора использована для принятия врачебного решения о проведении медикаментозной терапии.

#### *Индикатор «Достижение и поддержание целевого уровня АД»*

Целевой уровень АД в 2007 г. был достигнут и поддерживался в течение года у 9,4% больных (94 на 1000 больных АГ). По данным Регистра 2007 г. при анализе причин неоптимального динамического наблюдения лиц с АГ среди 839 больных АГ целевой уровень АД достигнут, но не поддерживался, не было повторных визитов у 267 пациентов, не соблюдены интервалы между визитами у 91 пациента или уровень АД превышал целевой. В 2008 г. целевой уровень АД достигнут, но не поддерживался у 201 больных, не было повторных визитов только у 76 больных, интервалы между визитами не соблюдены у небольшого количества лиц. Отмечена положительная динамика в 2008 г., поддерживался целевой уровень АД в течение года у 119 (37%) человек, из расчета (367 на 1000 больных

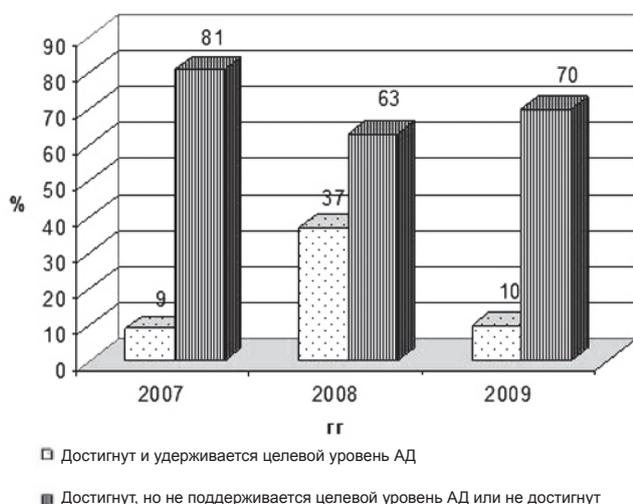
АГ). За период 2009 г. поддерживался целевой уровень АД в течение года у 10% больных. Среди причин неоптимального наблюдения при достижении целевого уровня АД – отсутствие повторных визитов у 34% больных, а также несоответствие интервалов между визитами у 4,5% больных в соответствии с НР.

#### **Заключение**

На основе применения Интернет-технологий «Регистр АГ» с целью динамического контроля артериальной гипертензии продемонстрирована возможность практического использования новой методики, оценки качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией. Данная методология дает возможность широкого внедрения Регистра АГ в лечебно-профилактические учреждения здравоохранения с целью оптимизации результатов медицинской помощи больным артериальной гипертензией в рамках реализации подпрограммы «Артериальная гипертензия» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)». Организованная таким образом методология оценки качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией позволяет сравнивать результаты деятельности всех лечебно-профилактических учреждений на единой методологической основе, что соответствует целям и задачам Национального проекта в сфере здравоохранения. Ведение мониторинга артериальной гипертензии (Регистр АГ) возможно на всех уровнях органов управления здравоохранением – муниципальном, региональном и федеральном. Регистр АГ – важный информационно-аналитический инструмент, позволяющий на основе анализа показателей деятельности учреждений здравоохранения в области профилактики и контроля АГ оперативно принимать эффективные управленческие решения по развитию и совершенствованию качественной медицинской помощи больным с социально значимым заболеванием – артериальной гипертензией.

#### **Литература**

1. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.



**Рис. 4.** Оценка контроля по достижению и поддержанию целевого уровня артериального давления при динамическом наблюдении: АД – артериальное давление

2. *Оганов, А.Г.* Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Оганов // Качество жизни. – Медицина. – 2003. – № 2. – С. 10–15.

3. *Паскарь, Н.А.* Выявляемость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии по данным мониторинга среди неорганизованного населения Санкт-Петербурга / Н.А. Паскарь // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 4(29). – С. 15–18.

4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart.J. – 2003. – № 24. – P. 1601–1619.

5. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1232 с. – (Национальные руководства).

6. *Национальные* рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 83–96.

7. *Диагностика* и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – Прил. 2.

8. *Евстифеева, С.Е.* Инновационный метод контроля качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией в учреждениях первичного звена здравоохранения / С.Е. Евстифеева [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации – 2009. – № 6. – С. 17–24.

---

*Н.А. Паскарь*

*Тел.: 8 (812) 702-37-58*

*e-mail: npaskar@55mail.ru*

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

*А.Л. Чудинов<sup>1,2</sup>, И.Б. Беляева<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>1</sup>, Т.Г. Шемеровская<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL FEATURES OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS

*A.L. Chudinov<sup>1,2</sup>, I.B. Belyaeva<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>1</sup>, T.G. Shemerovskaya<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Clinical rheumatology hospital № 25, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Рассмотрена взаимосвязь между особенностями клинического течения системных васкулитов и выявлением антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе на разных сроках заболевания (до одного года и более 1 года). В дебюте системных васкулитов при выявлении антител к протеиназе-3 отмечено поражение почек (81%), легких (80%) и ЛОР-органов (73%), а при выявлении антител к миелопероксидазе – поражение почек (70%), опорно-двигательного аппарата (67%), легких (56%) и кожных покровов (56%). Манифестация АНЦА-негативных вариантов системных васкулитов характеризуется поражением легких (63%), опорно-двигательного аппарата (56%), периферической нервной системы (50%) и кожи (50%). После первого года заболевания отмечено увеличение частоты развития церебрального васкулита при всех иммунологических вариантах и быстропрогрессирующего гломерулонефрита у пациентов при выявлении антител к миелопероксидазе. Индекс повреждения оказался максимальным при позитивном по протеиназе-3 иммунологическом варианте системных васкулитов.

**Ключевые слова:** первичные системные васкулиты, протеиназа-3, миелопероксидаза, АНЦА-ассоциированные васкулиты.

We evaluated the relationship between the clinical course and identification of antibodies to proteinase-3 (Pr3) and myeloperoxidase (MPO) in ANCA-associated systemic vasculitis at different stages of the disease (up to 1 year and more than 1 year). At the onset of the disease in Pr3-positive variants of SV prevailed defeat kidney (81%), lung (80%) and ENT (73%), in MPO-positive - kidney (70%), musculoskeletal (67%), lung (56%) and skin (56%). In ANCA-negative variants of SV we observed frequent defeat musculoskeletal (56%), lung (63%), peripheral nervous system (50%) and skin (50%). After the first year of the disease we have established a significant increase of neurological involvement in all groups and a distinct increase in the incidence of kidney disease in ANCA-positive patients. VDI was the highest in Pr3-positive variants of SV.

**Key words:** primary systemic vasculitis, proteinase-3, myeloperoxidase, ANCA-associated vasculitis.

### Введение

Системные васкулиты (СВ) – это группа иммуновоспалительных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит иммуноопосредованное воспаление стенок кровеносных сосудов с развитием ишемических изменений в органах и тканях, кровоснабжаемых соответствующими сосудами. Этиология СВ остается невыясненной [1]. Под воздействием этиологического фактора происходит повреждение эндотелиоцитов, а также формирование антител к различным аутоантигенам сосудистой стенки [2]. Среди большого количества аутоантител особое место занимают антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). АНЦА – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 (Пр3) и миелопероксидазой (МПО) [3].

Наиболее часто АНЦА определяются при так называемых АНЦА-ассоциированных васкулитах – гранулематозном полиангиите (ГПА), микроскопическом полиангиите (МПА) и эозинофильном гранулематозном полиангиите (ЭГП) [4–9].

При МПА и ЭГП в крови чаще выявляется повышение антител к миелопероксидазе, нежели к протеиназе-3 [10, 11].

При МПА и ЭГП в крови чаще выявляется повышение антител к миелопероксидазе, нежели к протеиназе-3 [10, 11].

В подавляющем большинстве отечественных и зарубежных исследований, посвящённых клиническим проявлениям АНЦА-ассоциированных СВ, оцениваются особенности поражения различных органов и систем в развёрнутой фазе заболевания. В связи с этим актуальной задачей является изучение дебюта клинических проявлений АНЦА-ассоциированных СВ с целью своевременной их диагностики и назначения патогенетической терапии.

**Цель исследования:** изучить частоту и характер поражения различных органов и систем при АНЦА-ассоциированных СВ в зависимости от типа выявления аутоантител (протеиназы-3 или миелопероксидазы) и длительности заболевания (до 1 года и более 1 года).

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». В исследование были включены 84 пациента с АНЦА-ассоциированными СВ. ГПА был диагностирован у 39 пациентов (18 мужчин и 21 женщина), МПА – у 30 больных (12 мужчин и 18 женщин), а ЭГП – у 15 пациентов (4 мужчины и 11 женщин).

Постановка диагноза СВ проводилась с учётом критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) и в большинстве случаев подтверждалась данными диагностической биопсии различных органов (для АНЦА-негативных вариантов СВ морфологическое подтверждение являлось обязательным).

Критерием включения в исследование было определение типа АНЦА в крови пациентов с СВ в первый год заболевания. Определение АНЦА осуществлялось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Mindray.

После постановки критериального диагноза СВ все пациенты получали глюкокортикоиды и иммуносупрессанты.

Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от типа выявления АНЦА в дебюте заболевания: Пр3-позитивные – 39 (46%) пациентов: ГПА – 31 больной и МПА – 8 пациентов; МПО-позитивные – 28 (34%) пациентов: ГПА – 5 больных, МПА – 16 больных и ЭГП – 7 больных; и АНЦА-негативные – 17 (20%) пациентов: ГПА – 3 больных, МПА – 6 больных и ЭГП – 8 больных.

Средняя длительность заболевания у МПО-позитивных пациентов составила 4,4 (1–11) года, у Пр3-позитивных пациентов – 3,7 (1–10) лет, а у АНЦА-негативных – 2,8 (1–7) года.

Оценивался характер поражения 10 органов и систем при СВ (ЛОР-органы, легкие, кожные покровы, почки, центральная и периферическая нервная системы, органы зрения, желудочно-кишечный тракт, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система) на сроках заболевания до 1 года и более 1 года.

Для уточнения характера поражения органов и систем осуществлялись сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и орбит, ФВД, МРТ головного мозга), проводилась диагностическая биопсия кожно-мышечного лоскута и поражённых органов. Локализация и количество проведенных биопсий у больных АНЦА – ассоциированными СВ представлены в таблице 1.

В некоторых случаях проводился ретроспективный анализ клинических проявлений дебюта СВ по данным архива (амбулаторные карты, истории болезни).

Таблица 1

### Локализация и количество проведенных биопсий у больных АНЦА-ассоциированными СВ

Локализация биопсии	Пр3 (+) (абс.)	МПО (+) (абс.)	АНЦА (-) (абс.)
Кожно-мышечный лоскут (n = 24)	7 (6)	7 (7)	10 (9)
Легочная ткань (n = 13)	7 (5)	1 (1)	5 (5)
Почки (n = 6)	4 (1)	2 (2)	–
Ретробульбарная клетчатка (n = 1)	–	1 (0)**	–
Слизистая носа (n = 14)	9 (6)	3 (3)	2 (2)

\* – n – количество проведенных биопсий. В скобках указано количество подтверждений диагноза по данным биопсии из общего количества проведенных биопсий; \*\* – в дальнейшем диагноз ГПА у данного пациента был подтвержден биопсией слизистой носа.

Для каждого пациента подсчитывался индекс повреждения при васкулитах (VDI) [12].

При статистической обработке данных определялись критерии Фостера – Стюарта, фишера, Хи-квадрат с поправкой Йетса.

### Результаты и их обсуждение

Тип и частота выявления АНЦА у больных СВ в зависимости от нозологической формы и длительности заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Тип и частота выявления АНЦА у больных СВ в зависимости от нозологической формы и длительности заболевания

Нозологическая форма СВ/тип АНЦА	Частота выявления АНЦА (%)	
	<1 года	>1 года
ГПА/Пр3+	79	41
ГПА/МПО+	13	5
ГПО/Пр3-/МПО-	8	54
МПА/Пр3+	25	17
МПА/МПО+	53	22
МПА/Пр3-/МПО-	22	61
ЭГП/Пр3+	0	0
ЭГП/МПО+	50	15
ЭГП/Пр3-/МПО-	50	85

Пр3 «+» – позитивность по Пр3; Мпо «+» – позитивность по МПО; Пр3-/МПО – негативность по Пр3 и МПО.

Трансформацию серонегативного варианта СВ в дебюте заболевания в серопозитивный вариант (Пр3+) мы наблюдали только в одном случае у пациентки с ГПА через 6 месяцев после манифестации СВ, дебютирующего с ретробульбарной гранулёмы, при отсутствии морфологического подтверждения васкулита по данным биопсии орбиты, что привело к поздней диагностике заболевания, отсроченности назначения иммуносупрессивной терапии и к летальному исходу через 4,5 года болезни.

При изучении частоты и характера поражения различных органов и систем у больных СВ установлено, что поражение ЛОР органов определялось статистически чаще как в дебюте, так и в развёрнутой стадии при Пр3+ вариантах СВ, по сравнению с МПО+ и Пр3-/МПО- вариантами ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

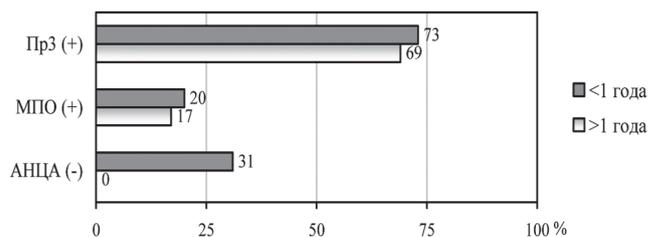


Рис. 1. Частота поражения ЛОР-органов у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

У пациентов с Пр3+ вариантами СВ в дебюте заболевания развивались синуситы (49%), носовые кровотечения (29%), отиты (29%), язвенно-некротические риниты (22%) и перфорации носовой перегородки (17%). Субглоточный стеноз гортани развился в 5% случаев у пациентов с высокой клинико-иммунологической активностью ГПА. После первого года заболевания отмечалось снижение частоты носовых кровотечений (с 29 до 12%) и недостоверное увеличение частоты перфорации носовой перегородки у этих пациентов (с 17 до 20%).

Среди МПО+ вариантов СВ поражение ЛОР-органов встречалось у 1/5 пациентов как в дебюте, так и в последующие годы заболевания и проявлялось развитием синуситов и язвенно-некротического ринита с перфорацией носовой перегородки.

При АНЦА-негативных вариантах СВ поражение ЛОР-органов определялось у 1/3 больных в дебюте заболевания и проявлялось синуситом (25%), реже – язвенно-некротическим ринитом (6%). В развёрнутой стадии болезни при этом иммунологическом варианте поражения ЛОР-органов мы не наблюдали.

Поражение легких определялось в дебюте у 81% пациентов с Пр3+ вариантами СВ, что было достоверно чаще, чем при других иммунологических вариантах болезни ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

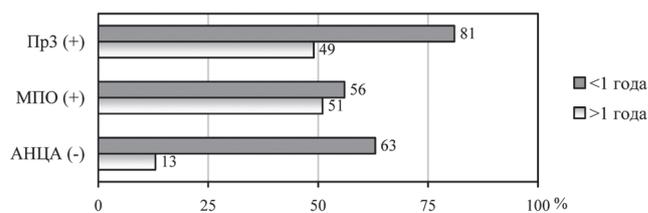


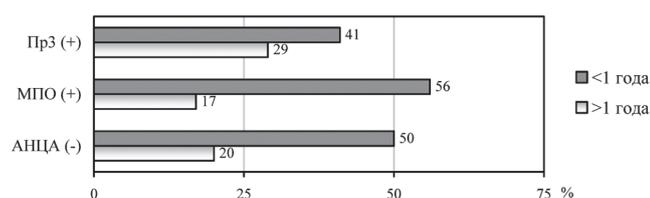
Рис. 2. Частота поражения лёгких у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

При Пр<sup>+</sup> вариантах СВ у 49% больных развивалось гранулематозное поражение лёгких с распадом (все больные с ГПА), легочный капиллярит (25%), клинически проявляющиеся кашлем и кровохарканьем, редко выявлялся плеврит (7%). В развернутую стадию болезни поражение лёгких при Пр<sup>3+</sup> вариантах СВ отмечалось в 2 раза реже, чем в дебюте заболевания (48%), при этом гранулематозное поражение легких определялось у большинства пациентов.

При МПО<sup>+</sup> варианте СВ поражение легких в дебюте заболевания отмечалось в половине случаев (56%) преимущественно в виде лёгочного капиллярита (28%), гранулем с распадом у 11% (все пациенты с ГПА), наличием бронхообструктивного синдрома у 15% (все пациенты с ЭГП) и плеврита (2%). Кровохарканье диагностировалось у 1/5 пациентов на фоне высокой клинико-лабораторной активности. В развернутую стадию болезни поражение лёгких при МПО<sup>+</sup> вариантах СВ диагностировалось практически с той же частотой, что и в дебюте болезни (51%). После первого года заболевания чаще диагностировался легочный капиллярит (44%), а бронхообструктивный синдром и кровохарканье встречались реже (3 и 4% соответственно), при этом признаки гранулематозного процесса в легких не выявлялись.

В дебюте АНЦА-негативных вариантов СВ поражение лёгких определялось более чем у 1/2 пациентов (63%). По данным рентгенографии и КТ лёгких определялись лёгочные инфильтраты без распада (44%) и плеврит (7%), а признаки бронхообструктивного синдрома были не частыми (12%) и определялись у пациентов с ЭГП. При длительности СВ более 1 года при Пр<sup>3</sup>-/МПО-варианте СВ поражение лёгких отмечалось в 3,7 раза реже, чем при Пр<sup>3+</sup> вариантах, и в 3,9 раза реже, чем при МПО<sup>+</sup> вариантах СВ.

Поражение кожных покровов в дебюте заболевания во всех трех группах отмечалось с одинаковой частотой (примерно в половине случаев) и после первого года имело тенденцию к снижению (рис. 3).



**Рис. 3.** Частота поражения кожных покровов у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

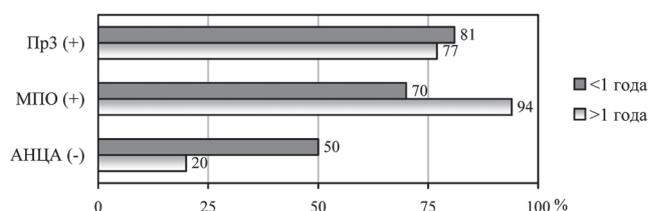
Кожная пурпура в дебюте заболевания определялась у 1/2 пациентов с повышенным уровнем антител к МПО и у 1/3 пациентов с повышенным уровнем антител к Пр<sup>3</sup>. В развернутую стадию данное поражение кожи встречалось чаще при позитивности по Пр<sup>3</sup>, чем МПО (20% против 11%). Язвенно-некротическое поражение кожи отмечалось в 3,5 раза чаще при АНЦА-негативных вариантах СВ, чем при АНЦА-позитивных вариантах (19 и 5%). Гангрена пальцев ног развилась у одного пациента с Пр<sup>3</sup>-позитивным вариантом ГПА после первого года болезни при прекращении лечения цитостатиками. Ливедо и синдром Рейно определялись у 10% при всех вариантах СВ вне зависимости от длительности заболевания.

Поражение органов зрения в дебюте и на сроках заболевания более 1 года отмечалось чаще при Пр<sup>3+</sup> вариантах СВ (в дебюте – 25%, в развернутую стадию – 29%), чем при МПО<sup>+</sup> (дебют – 15%, развернутая стадия – 22%). При АНЦА-негативных вариантах поражения глаз в рамках СВ мы наблюдали только у одной пациентки с СВ в дебюте ГПА в варианте псевдотумора.

Ретробульбарная гранулема (псевдотумор) формировалась в дебюте у 15% пациентов с ГПА, при этом у них в 2,5 раза чаще выявлялись антитела к Пр<sup>3</sup>, чем к МПО (11 и 4%). После первого года болезни количество больных ГПА с псевдотумором увеличилось в 1,7 раза при Пр<sup>3</sup> позитивном, и в 1,2 раза при МПО позитивном вариантах СВ.

Увеит выявлялся только при Пр<sup>3+</sup> вариантах СВ (5% – дебют, 8% –развёрнутая стадия). Конъюнктивит и эписклерит определялись у 12% АНЦА-позитивных вариантов СВ в дебюте и в развернутую стадию заболевания без достоверных различий по типу антител.

Поражение почек в дебюте заболевания имело место у большинства пациентов с Пр<sup>3+</sup> (81%) и МПО<sup>+</sup> (70%) вариантами СВ, а также у половины пациентов при АНЦА-негативных вариантах болезни и проявлялось развитием клинико-лабораторных и морфологических признаков гломерулонефрита (рис. 4).



**Рис. 4.** Частота поражения почек у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

При длительности заболевания более 1 года отмечалось увеличение числа пациентов с развитием гломерулонефрита при МПО+ вариантах СВ (94%).

Необходимо отметить, что в дебюте и через 1 год заболевания быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями (по данным нефробиопсии) определялся практически с одинаковой частотой при Пр3+ и МПО+ вариантах СВ (дебют – 22 и 19%, через 1 год – 28 и 22%).

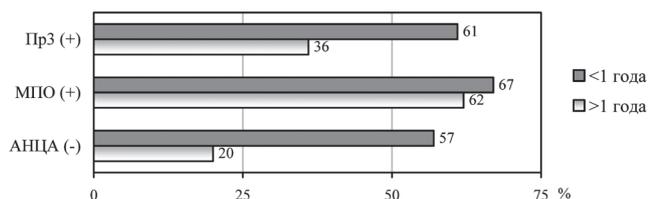
При АНЦА-негативных вариантах СВ через 1 год наблюдения клинико-лабораторные признаки гломерулонефрита отмечались в 20% случаев, при этом ни у одного из этих пациентов не отмечено развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита с полулуниями.

В течение первого года заболевания поражение желудочно-кишечного тракта определялось у 22% пациентов с Пр3+ вариантами СВ, у 26% больных с МПО+ вариантами и у 13% пациентов с АНЦА-негативными вариантами болезни. У этих пациентов при обследовании определялся значимый болевой синдром в брюшной полости в рамках мезентерита, реже отмечались признаки панкреатита и желудочно-кишечного кровотечения вследствие перфорации кишечника.

При длительности течения заболевания более 1 года у больных, позитивных по Пр3, поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось с той же частотой, что и в дебюте заболевания, а у пациентов из двух других групп отмечалось двукратное снижение частоты данного поражения.

В течение первого года заболевания поражение опорно-двигательного аппарата развивалось более чем у 1/2 больных во всех трех группах и проявлялось преимущественно в виде артралгий, артритов и миалгий (рис. 5).

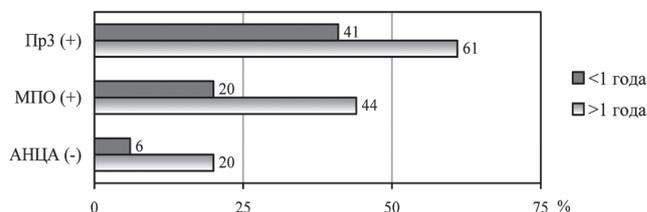
Поражение сердечно-сосудистой системы чаще развивалось в первый год болезни при Пр3+ вариантах СВ (35%), а при МПО+ и АНЦА-негативных вариантах определялось реже (22% и 19%) ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). В дебюте Пр3+ и МПО+ вариантов СВ отмечалось



**Рис. 5.** Частота поражения опорно-двигательного аппарата у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

развитие миокардита (30 и 7%) и перикардита (5 и 12%). У пациентов, негативных по АНЦА, поражение ССС в дебюте заболевания характеризовалось развитием перикардита в 13%. Инфаркт миокарда в ходе наблюдения был диагностирован у двух пациентов с МПА при АНЦА-негативном варианте с высокой клинико-иммунологической активностью заболевания и длительностью течения заболевания более 1 года.

Поражение центральной нервной системы в виде церебрального васкулита было наиболее значимым в группе пациентов с Пр3+иммунологическим типом АНЦА и достоверно увеличилось после первого года болезни (с 41% до 61%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).



**Рис. 6.** Частота поражения центральной нервной системы у больных с АНЦА-ассоциированными СВ при длительности заболевания до 1 года и более 1 года

У 12% пациентов из этой группы церебральный васкулит осложнялся развитием ишемического инсульта в дебюте заболевания. Поражение черепно-мозговых нервов в течение всего срока наблюдения также отмечалось только при Пр3-позитивности (10%).

В дебюте заболевания поражение периферической нервной системы во всех трех группах диагностировалось у половины пациентов и проявлялось в виде сенсорной и моторной нейропатии (часто смешанной сенсорно-моторной нейропатии). На более поздних сроках СВ частота поражения периферической нервной системы увеличилась в группе Пр3-позитивных пациентов (до 67%), а в других группах осталась прежней.

При оценке количества пораженных органов и систем (из 10) определено, что при Пр3+варианте СВ данный показатель был достоверно большим, чем при МПО+ и Пр3-/МПО- вариантах СВ (5,8, 4,8 и 3,7 соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Нами отмечено, что сочетанное поражение легких и почек отмечалось у 2/3 Пр3+, у 1/2 МПО+ и у 1/3 АНЦА-негативных вариантах СВ в дебюте заболевания. Сочетанное поражение

кожных покровов, периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата чаще встречалось при МПО+ варианте СВ (37%), несколько реже при АНЦА-негативном (31%) и Пр3-позитивном вариантах (20%). При наличии повышенного титра антител к Пр3 сочетанное поражение легких и ЛОР-органов отмечалось в дебюте заболевания в 61%, а сочетанное поражение ЛОР-органов и глаз – в 27% случаев.

При подсчете индекса повреждения органов в дебюте СВ определено, что среднее значение VDI в группе Пр3+ достоверно превосходило среднее значение VDI при МПО+ и Пр3-/МПО- вариантах СВ (6,1, 4,1 и 3,8 соответственно).

### Заключение

Картина манифестации Пр3+ вариантов СВ характеризуется развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита, гранулематозным поражением лёгких, церебральным васкулитом и ЛОР-патологией в варианте синуситов, носовых кровотечений, отитов, язвенно-некротического ринита и перфорации носовой перегородки. Характерным признаком дебюта ГПА является формирование ретробульбарной гранулёмы (псевдотумора) вне зависимости от позитивности по АНЦА.

Клиническая картина дебюта МПО+ вариантов СВ характеризуется быстро прогрессирующим гломерулонефритом, артритами, лёгочными кровотечениями и кожной пурпурой.

В дебюте АНЦА-негативных вариантов СВ преобладает поражение опорно-двигательного аппарата, развитие лёгочных инфильтратов без распада, полинейропатии и в ряде случаев – язвенно-некротическое поражение кожи.

После первого года заболевания отмечено увеличение частоты развития церебрального васкулита у пациентов при всех иммунологических вариантах заболевания и быстро прогрессирующего гломерулонефрита при МПО+ вариантах СВ.

При Пр3+ варианте дебюта СВ определяется наибольшее количество пораженных органов и систем, по сравнению с другими иммунологическими вариантами СВ, что свидетельствует о неблагоприятном характере течения данного иммунологического варианта заболевания и требует проведения интенсивной терапии с использованием пульсового введения глюкокортикоидов и цитостатиков, а при высоких индексах повреж-

дения VDI – применения генно-инженерной биологической терапии (ритуксимаб).

### Литература

1. *Насонов, Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
2. *Мазуров, В.И.* Диффузные заболевания соединительной ткани / В.И. Мазуров [и др.] – М. : Медицинская книга, 2011. – С. 172.
3. *Kallenberg, C.G.M.* Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis / C.G.M. Kallenberg // *Curr Rheumatol Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 399–405.
4. *Stegeman, C.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study / C. Stegeman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 9. – P. 202–333.
5. *Mahr, A.* Prevalences of polyarteriitis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate / A. Mahr [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 51. – P. 92–99.
6. *Finkelstein, J.D.* ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis / J.D. Finkelstein [et al.] // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 4. – P. 9–14.
7. *Насонов, Е.Л.* Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов [и др.] – Ярославль : Верхняя Волга, 1999. – С. 340–347.
8. *Watts, R.A.* Epidemiology of vasculitis / Watts R.A. // Oxford University Press. – 2008. – Vol. 9. – P. 7–22.
9. *Richard, A.* Vasculitis in Clinical Practice / A. Richard [et al.] // Springer-Verlag New York. – 2010. – Vol. 6. – P. 71–77.
10. *Booth, A.D.* Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study / A.D. Booth [et al.] *Am. J. Kidney Dis.* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 776–784.
11. *Drooger, J.C.* ANCA-Positive Patients: The Influence of PR3 and MPO Antibodies on Survival Rate and The Association with Clinical and Laboratory Characteristics / J.C. Drooger [et al.] // *Open Rheumatol. J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 14–17.
12. *Exley, A.R.* Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index / A.R. Exley [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 371–380.

Чудинов А.Л.

Тел.: 8-905-225-89-60; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

*Е.А. Трофимов, Я.А. Лейнеман, В.И. Мазуров, Р.М. Файзенберг, Т.А. Голимбиевская*  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## PULMONARY MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*E.A. Trofimov, I.A. Leineman, V.I. Mazurov, R.M. Faizenberg, T.A. Golimbievskaya*  
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В статье представлены особенности течения (клинические симптомы, методы диагностики, гистологические особенности, прогноз и ответ на терапию) различных поражений легких при системной красной волчанке. К первичным поражениям, ассоциированным непосредственно с основным заболеванием, относятся плеврит, острый люпус-пневмонит, интерстициальные пневмонии, легочные (альвеолярные) геморрагии, легочная гипертензия, легочный васкулит и тромбоэмболии легочных артерий. Синдром «сморщивающегося легкого», осложнения сердечной и почечной недостаточности, инфекционные пневмонии и токсические (лекарственные) поражения относятся к вторичным поражениям. Все клинические примеры дополнены собственными рентгенологическими наблюдениями.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, поражение дыхательной системы, легочный васкулит, мультиспиральная компьютерная томография, цветовая фильтрация

The article reviews the clinical symptoms, imaging techniques, histopathology, prognosis, and response to treatment of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Manifestations directly associated to the disease include pleuritis, acute lupus pneumonitis, interstitial lung disease, pulmonary (alveolar) hemorrhage, pulmonary hypertension, pulmonary vasculitis and pulmonary thromboembolic disease. Shrinking lung syndrome, complications due to heart and renal failure, opportunistic pneumonia and drug toxicity are secondary manifestations. All clinical cases supplement own radiological observations.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, pulmonary manifestations, pulmonary vasculitis, multislice computed tomography, Colormap (Page Phase and Holtron).

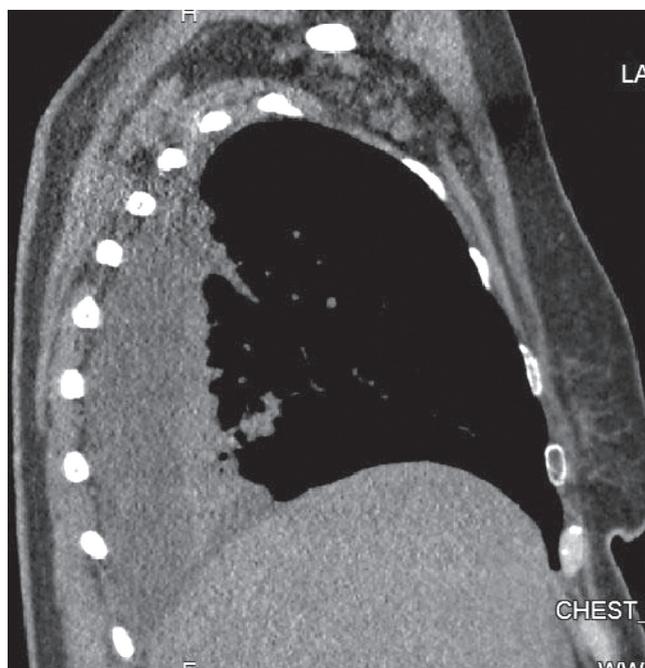
Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Неконтролируемая гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным антигенам ядра клеток приводит к развитию значительной вариабельности клинических проявлений данного заболевания [1]. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [5]. Жизненный и социальный прогноз во многом зависит от скорости и степени вовлечения жизненно важных органов и систем в патологический процесс. Патоморфологическая картина при СКВ характеризуется формированием иммуновоспалительного процесса во всех тканях и органах преимущественно за счет отложения иммунных комплексов в сосудистой стенке, что ведет к нарушению функций внутренних органов и постепенному развитию полиорганной недостаточности [2].

Из достаточно большого количества поражений различных органов и систем наиболее неблагоприятными являются повреждения органов дыхания [6].

Поражение дыхательной системы при СКВ характеризуется вовлечением всех структурных компонентов: верхние дыхательные пути, сосуды, паренхима, плевра и дыхательные мышцы [2]. При этом спектр легочной патологии настолько широк, что течение СКВ может сопровождаться просто отдельными симптомами со стороны дыхательной системы, а может осложняться острыми и жизнеугрожающими состояниями. К первичным внутригрудным проявлениям при СКВ относят острый люпус-пневмонит, интерстициальные пневмонии, легочные (альвеолярные) геморрагии, легочную гипертензию, легочный васкулит, тромбоэмболические поражения легочных артерий [8–12].

Развитие дисковидных ателектазов вследствие дисфункции диафрагмы, оппортунистические легочные инфекции и лекарственные токсические поражения легких (иммуносупрессивными препаратами), вторичные осложнения на фоне сердечной и почечной патологии относятся к вторичным внутригрудным проявлениям легочной патологии при СКВ [12].

Поражение плевры является самым частым и характерным клиническим проявлением СКВ [8, 13]. Именно плевриты в рамках серозитов внесены в диагностические критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики системной красной волчанки [2]. Точных данных о встречаемости СКВ-ассоциированных плевритов нет [12, 13]. Так, по данным различных авторов, болевой синдром в грудной клетке вследствие развития плеврита присутствует у 45–60% пациентов, в 50% случаев плеврит сопровождается плевральным выпотом, подтвержденным клинически, в 93% – патологические изменения плевры выявляются в ходе аутопсии [8,14]. Плевральный выпот обычно носит двусторонний характер и может обнаруживаться при бессимптомном течении как в дебюте заболевания, так и на фоне развернутой клинической картины [15] (рис. 1).



**Рис. 1.** Пациентка Л., 61 год. Жалобы на одышку. При МСКТ в правой плевральной полости определяется жидкость толщиной слоя до 42 мм, прилежащие отделы легочной ткани коллабированы

Плевральные боли, сопровождающиеся лихорадкой, одышкой и/или кашлем могут служить предвестниками обострения СКВ [13]. Чаще всего боли возникают в реберно-диафрагмальных углах и усиливаются при глубоком вдохе или кашле [12–14]. Экссудат при плевритах в рамках СКВ характеризуется более высоким содержанием глюкозы ( $>70$  мг/дл), низким содержанием лактатдегидрогеназы ( $<500$  МЕ/л) и  $pH > 7,2$  по сравнению с выпотом, характерным для ревматоидного артрита [16]. Антинуклеарный фактор, анти-ДНК антитела и LE-клетки могут обнаруживаться в выпоте [17, 18]. Гистологически изменения плевры носят неспецифический характер и представляют собой лимфоцитарно-плазматическую инфильтрацию, фибриноидный некроз и фиброз, поэтому плевральная биопсия редко выполняется в диагностических целях [19]. Во время торакоскопии характерно выявление узелков на висцеральной плевре, в результате иммунофлюоресцентного анализа биоптатов которых обнаруживаются отложения иммунных комплексов [20].

Терапия поражения плевры зависит от тяжести, так, например, бессимптомный экссудативный выпот может не требовать лечения. При выраженном болевом синдроме хороший эффект дают препараты ряда НПВП и глюкокортикостероиды [21]. В более тяжелых и рефрактерных к терапии глюкокортикостероидами случаях появляется необходимость в добавлении к лечению гидрохлорохина или азатиоприна [21, 22]. Редко плеврит требует применения хирургических методов лечения [22].

Клинически значимо протекающие интерстициальные пневмонии отягощают течение СКВ у 3–13% пациентов (8–11, 23). Однако чаще всего они характеризуются бессимптомным течением и выражаются в появлении крепитаций в базальных отделах легких при аускультации, изменениях показателей функции легких по данным спирографии, уплотнением легочной ткани с постепенным развитием «сотового легкого», по данным рентгенографии органов грудной клетки, в двух третьих случаях заболеваний [12, 13, 24]. На основании классификации интерстициальных пневмоний Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) наиболее часто в рамках СКВ встречаются неспецифическая, десквамативная и лимфоидная интерстициальные пневмонии [25, 50]. Гистологические признаки легочного поражения являются неспецифическими и характери-

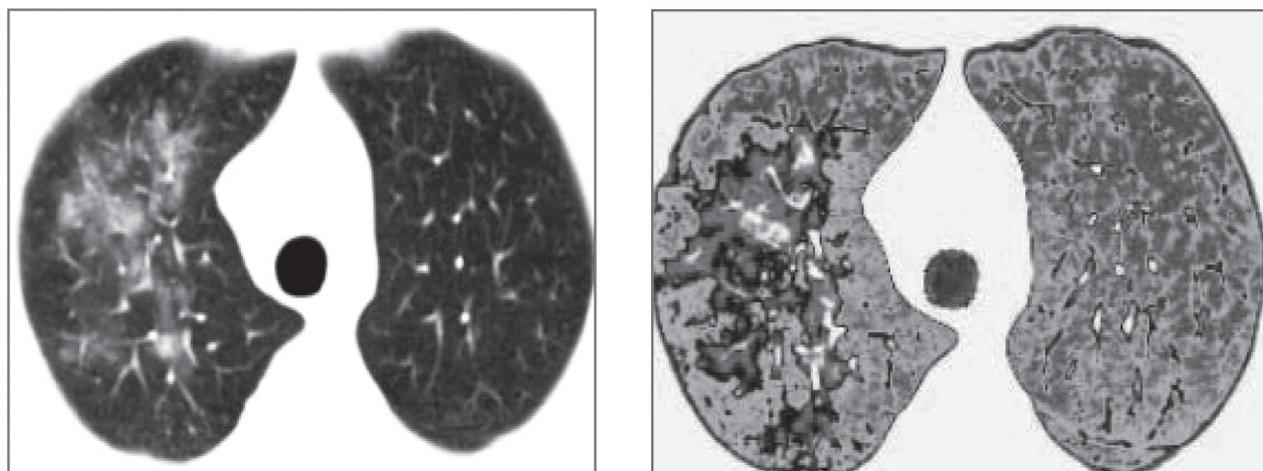
зуются различной степенью периваскулярной инфильтрации, перибронхиальной лимфоидной гиперплазией, интерстициальным фиброзом и гиперплазией пневмоцитов второго типа [8]. Достоверных корреляционных связей между клинической картиной, серологическими маркерами и функциональными показателями не выявлено [8, 10, 12, 13]. Тяжелый прогрессирующий интерстициальный легочный фиброз редко осложняет картину СКВ, чаще всего такое течение интерстициального поражения рассматривают в рамках перекрестного синдрома, так как параллельно обнаруживают черты склеродермии, например феномен Рейно, склеродактилию, телеангиэктазии, нарушения капиллярного кровотока [26].

Острый люпус-пневмонит, клинически проявляющийся такими схожими с инфекционным процессом симптомами, как кашель, одышка, тахипноэ, гипоксемия и лихорадка, имеет место в 1–4% случаев СКВ [8, 10, 12]. Реже отмечают проявления в виде плевральных болей и гемофтиза [13]. С помощью рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения отмечают неспецифические инфильтративные изменения, носящие как односторонний, так и двусторонний характер, чаще всего в нижних отделах легких [24] (рис. 2).

Гистологические изменения также носят неспецифические черты и характеризуются повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны и некрозом, инфильтрацией воспалительными клетками, отеком, геморрагиями и ги-

алиновыми мембранами [8]. Описывают картину микроангиита с вовлечением капиллярного русла с фибриновыми тромбами и нейтрофильной инфильтрацией [27, 28].

Легочные (альвеолярные) геморрагии являются редкими, но смертельно опасными осложнениями течения СКВ, приводящие к летальности в 50–90 % случаев [29]. Клинические симптомы данного состояния неспецифические и характеризуются диффузными инфильтратами на рентгенограммах легких, гемофтизом, одышкой, гипоксемией и анемией [12, 13]. Как правило, альвеолярное кровотечение является вторичным по отношению к развивающемуся легочному капилляриту в рамках СКВ и имеет место у пациентов с длительным анамнезом СКВ, высокими титрами анти-ДНК антител и другими внелегочными проявлениями [8, 28, 29]. Так, например, отмечена более высокая частота встречаемости легочных кровотечений у пациентов с активным гломерулонефритом, особенно после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами [30]. Выполнение бронхоскопии с оценкой бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и трансбронхиальной биопсии являются диагностически оптимальными в связи с высоким риском летальности данного состояния и позволяют провести дифференциальную диагностику при подозрении на легочное альвеолярное кровотечение [12, 13, 31]. Так, наличие свободной крови в дыхательных путях, серозно-геморрагического БАЛ, наполненные гемосидерином макрофаги, отсутствие гнойной мокроты и



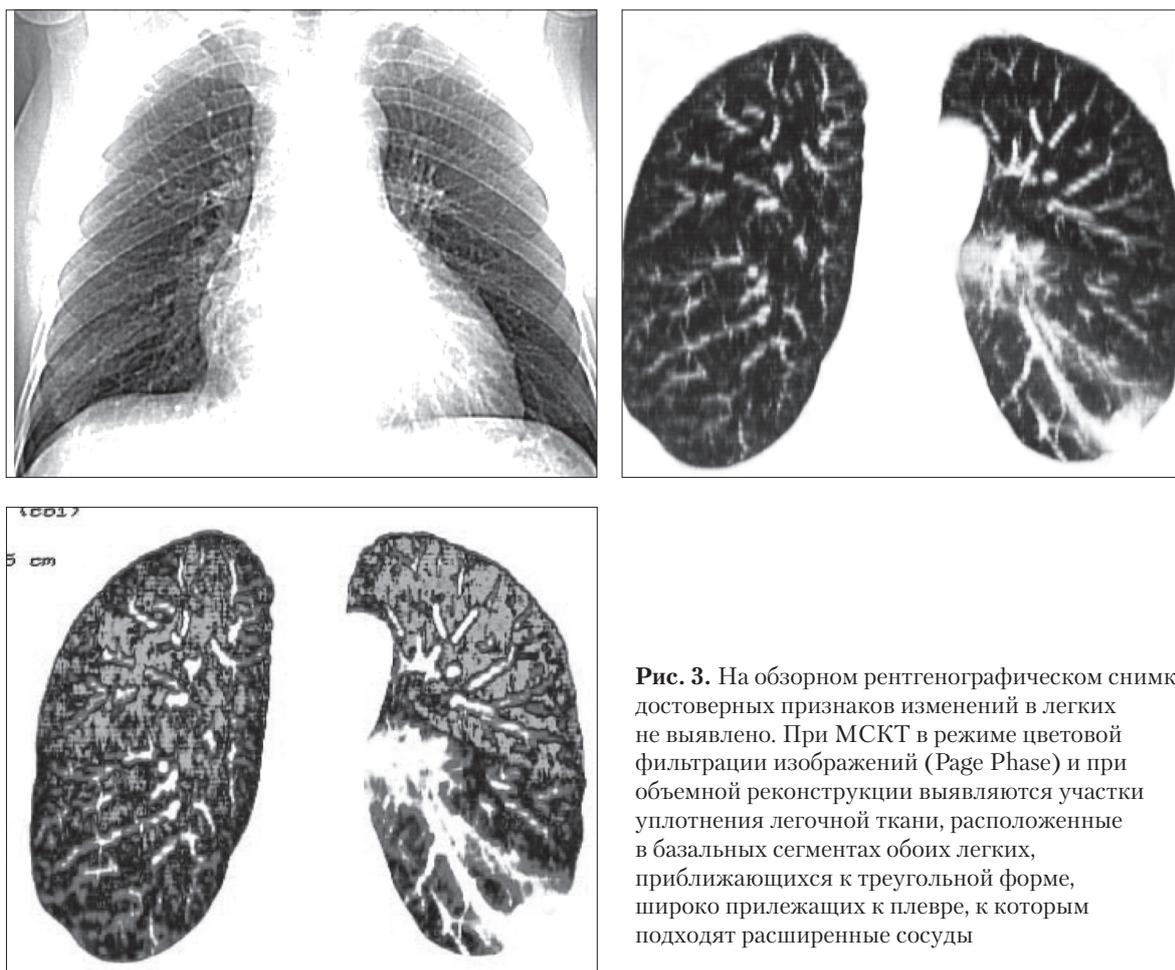
**Рис. 2.** Пациентка М., 26 лет, с достоверным диагнозом СКВ. Жалобы на фебрильную лихорадку, непродуктивный кашель, одышку в покое. МСКТ. Явления люпус-пневмонита. Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» расположенное периваскулярно. При построении и анализе изображений в режиме цветовой фильтрации (Page Phase и Holtron) в зонах уплотнения по типу «матового стекла» выявляются множественные расширенные сосуды

микрорганизмов приводит к заключению о диагнозе альвеолярного кровоизлияния [32]. По результатам биопсии отмечаются обширные кровотечения в просвет альвеол, наличие капиллярита (рис. 3), отложение иммунных депозитов, преимущественно IgG, С3 [28, 31].

Из-за малой частоты встречаемости данного осложнения течения СКВ достоверных данных о преимуществе определенных тактик в терапии кровотечений нет. По данным корейских авторов, методом выбора, улучшающим прогноз, являются высокие дозы глюкокортикостероидов в сочетании или без с циклофосфаном, плазмаферезом [30, 33].

Развитие синдрома легочной гипертензии наблюдается в 5–14% случаев больных СКВ в виде первичной (идиопатической) или вторичной патологии на фоне таких процессов, как васкулиты сосудов, вазоспазм, тромбоз, острые и хронические поражения паренхимы, эндотелиальная дисфункция [2]. Распространенность легочной гипертензии при СКВ оценивается в интервале от 9–14% [12, 13, 34]. Гипертензия чаще носит мягкий, субклинический характер,

однако описаны случаи прогрессирования состояния с повышением легочного сосудистого сопротивления и резким ограничением продолжительности жизни больных СКВ [34]. Самой частой причиной развития легочной гипертензии служит наблюдаемый в рамках СКВ вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). 68% пациентов с АФС относятся к больным СКВ [35]. Ещё в 1977 г. Johansson и соавт. составили клиническое описание синдрома, проявляющегося рецидивирующими венозными тромбозами, геморрагической капилляропатией с циркулирующим антикоагулянт и ложноположительной реакцией Вассермана, и охарактеризовали его как «периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ» [35]. И только в 1983 г. благодаря работам G.R.V. Hughes, а затем E.N. Harris данный синдром получил название антикардиолипиновый синдром, или синдром антител к антифосфолипидным антителам (АФЛ) [34, 35]. АФЛ представляют собой гетерогенную популяцию антител, к которым относят волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину,



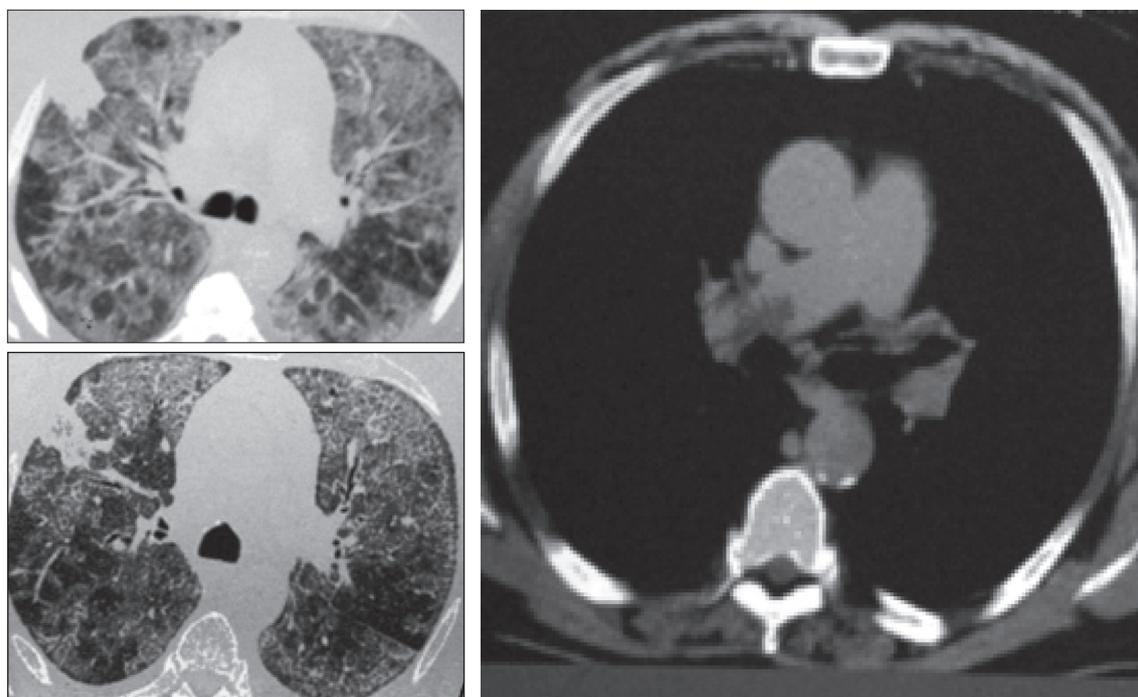
**Рис. 3.** На обзорном рентгенографическом снимке достоверных признаков изменений в легких не выявлено. При МСКТ в режиме цветовой фильтрации изображений (Page Phase) и при объемной реконструкции выявляются участки уплотнения легочной ткани, расположенные в базальных сегментах обоих легких, приближающихся к треугольной форме, широко прилежащих к плевре, к которым подходят расширенные сосуды

приводящих к развитию достаточно очерченного симптомокомплекса, проявлением которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопения [2]. В основе данной патологии, по современным представлениям, лежит своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией [2, 34, 35] (рис. 4).

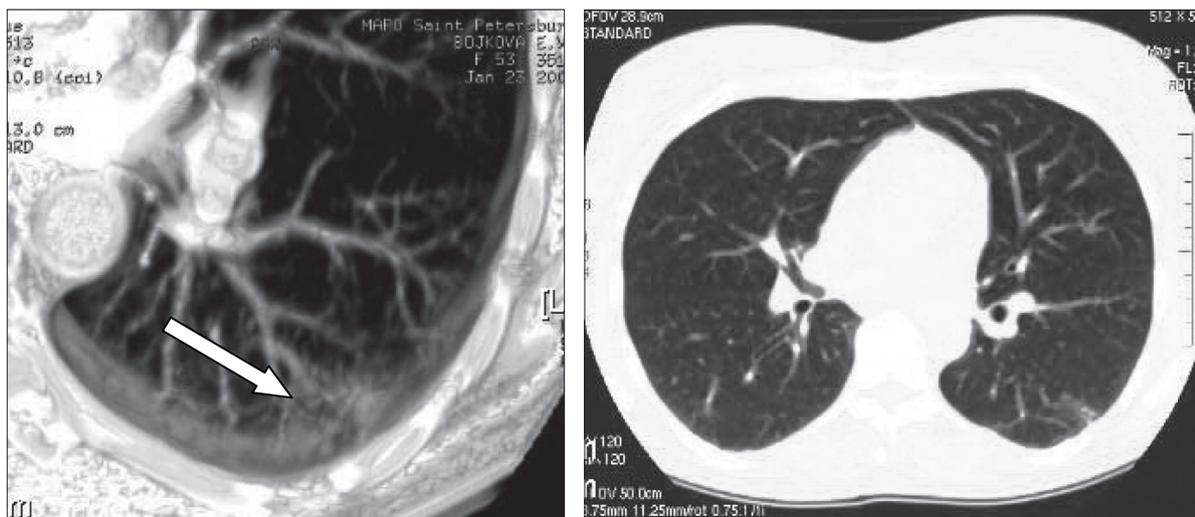
Венозный тромбоз является самым частым проявлением АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко в печеночных, портальных, поверхностных и других венах [34, 36]. Именно хронические рецидивирующие эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие становятся причиной постепенного развития легочной гипертензии [10, 13].

Не менее редкими причинами повышения легочного давления служат фиброзные перестройки паренхимы в результате развития пневмонитов и васкулитов. Повреждение сосудистой стенки вследствие развития васкулита в рамках СКВ чаще всего возникает из-за отложения иммунных комплексов на стенках сосудов [37] (рис. 5).

Другим механизмом вовлечения сосудистого русла в патогенезе СКВ является окклюзионная васкулопатия. В 1991 г. впервые на фоне высокой активности СКВ был описан синдром острой обратимой гипоксемии (acute reversible hypoxemia – ARH), который проявлялся нарушением диффузионной способности легких, изменением газового состава крови без очевидных паренхиматозных изменений в легких [38–40]. В ходе изучения причин возникновения данного синдрома у пациентов с высокой иммунологической активностью СКВ, особенно с повышенным содержанием продуктов распада комплемента C3a desArg, было обнаружено повышение экспрессии на поверхности эндотелия 3 разных молекул адгезии: E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1 [39, 40]. Перегруженность эндотелия адгезивными молекулами, активация системы комплемента лежат в основе повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию и возникновении лейкоцитарной окклюзии сосудистого русла [39, 40]. В большинстве описанных случаев был получен хороший ответ на высокие дозы кортикостероидов, в то время как низкие дозы ГКС с высокими дозами аспирина уменьшали легочные проявления, но недостаточно подавляли активность СКВ [8, 27].



**Рис. 4.** Пациентка С., 43 года, с достоверным диагнозом СКВ, вторичным антифосфолипидным синдромом. Жалобы на резко возникшие боли в правой половине грудной клетки, одышку в покое. МСКТ. Тромбоэмболия правой ветви легочной артерии



**Рис. 5.** Участок уплотнения легочной ткани треугольной формы, широко прилежащий к плевре, к которому подходит расширенный сосуд, обрывающийся у вершины треугольника (зона микроинфаркта нетромботической природы)

Риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [41]. Несмотря на то, что СКВ характеризуется множественными разноплановыми дефектами иммунной системы, такими как, например, дефекты фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов, хемотаксической и фагоцитарной функции нейтрофилов, функции Т-клеток, реакции гиперчувствительности замедленного типа, дендритных клеток, В-клеток и естественных киллеров [8, 37], многие авторы связывают частое развитие инфекций дыхательной системы в рамках СКВ как следствие применение иммуносупрес-

сивной терапии, нежели патологии иммунной системы [42]. Ателектазы, поражение паренхимы и слабость дыхательной мускулатуры предрасполагают к частому вовлечению респираторного тракта в инфекционный процесс в связи с нарушением работы мукоцилиарного аппарата и развитием застойных явлений в нижних отделах легких [12, 13]. Помимо типичных возбудителей внебольничных пневмоний, для пациентов с СКВ характерно поражение дыхательной системы такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium species*, *Pneumocystis carinii* и *Nocardia species* [41] (рис. 6).

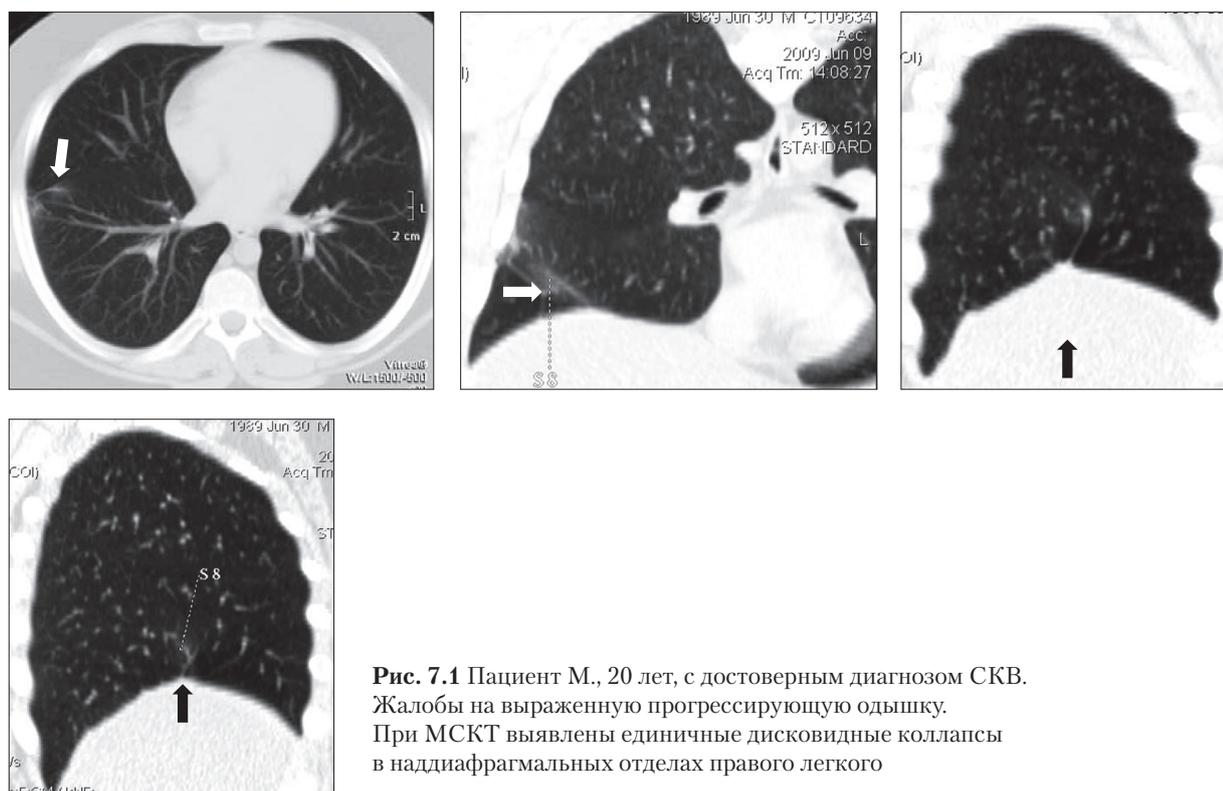


**Рис. 6.** Пациентка М., 31 год, с достоверным диагнозом СКВ. Жалобы на фебрильную лихорадку, продуктивный кашель. МСКТ. Участки инфекционной деструкции в верхних отделах обоих легких

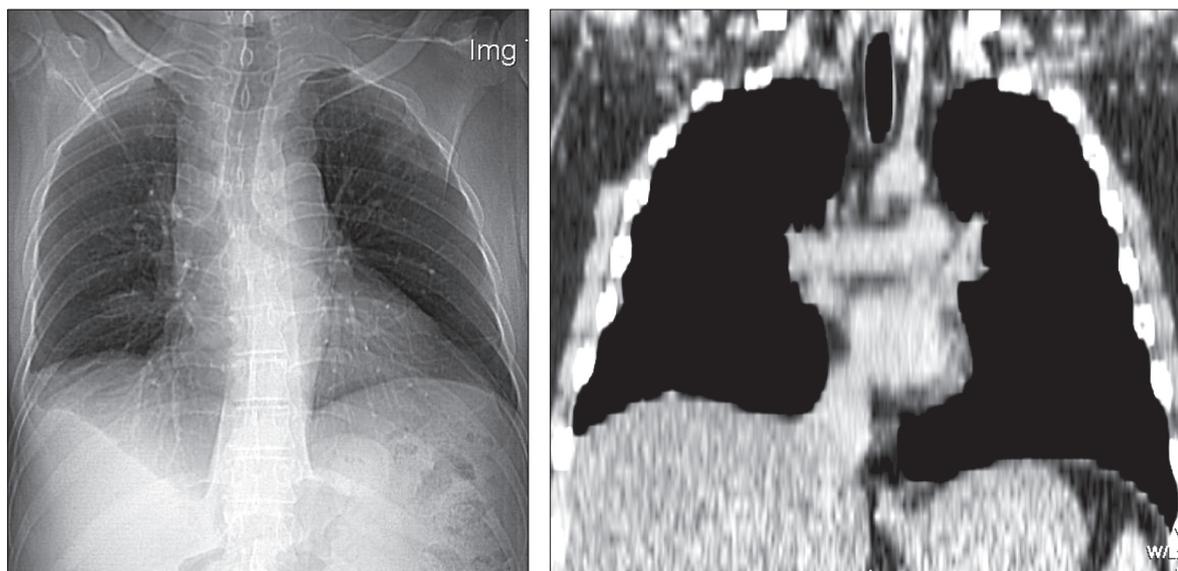
Поражение бронхиального дерева с проявлениями бронхообструктивного синдрома редкоотягощает течение СКВ [12]. Если и присутствуют изменения функции внешнего дыхания, то, как правило, они протекают без выраженной клинической симптоматики. В рамках СКВ описаны случаи облитерирующего бронхоолита, состояния, характеризующегося воспалительными и фиброзными изменениями в бронхиолах и альвеолярных протоках, приводящими к развитию обструкции [43]. Появление медленно прогрессирующей одышки, сухого кашля в сочетании с бронхообструктивным типом изменения функции внешнего дыхания, уменьшением легочного рисунка по периферии и синдромом гипервоздушности, по данным рентгенографии, говорит о развитии обструктивного бронхоолита [42, 43]. Компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить картину мозаичного чередования участков с редуцированным кровотоком и воздушными ловушками, а также появление бронхиолоэктазов, бронхоэктазов, участков утолщения стенки бронхов [24]. В литературе описаны случаи криптогенной интерстициальной пневмонии (Cryptogenic organizing pneumonia – COP) или как раньше называли bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), которую связывают с аутоиммунной патологией [44, 45]. Это

тип интерстициального воспалительного поражения бронхиол, респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и стенок альвеол с развитием грануляционной ткани [12]. На компьютерной томографии высокого разрешения СОР характеризуется двусторонними участками уплотнения легочной ткани, мигрирующего характера, как правило, в субплевральных и перибронхиальных областях, увеличением перибронхиальных и перибронхиолярных лимфоузлов, утолщением бронхиальной стенки с участками дилатации [24, 41]. Жалобы пациента сводятся к медленно нарастающей одышке, сухому кашлю вследствие среднетяжелой обструкции дыхательных путей, резистентной к терапии бронходилататорами [44, 45].

Ещё одной причиной развития прогрессирующей одышки при СКВ может служить так называемый синдром слабости диафрагмы, или синдром «сморщивающегося легкого» (shrinking lung syndrome – SLS). Клинически синдром проявляется одышкой, болью в грудной клетке, ортопноэ. Характерны изменения функции дыхания по рестриктивному типу, уменьшение объема легких без какой-либо паренхиматозной патологии, высокое стояние купола диафрагмы и появление ателектазов в базальных отделах по данным МСКТ [46, 47] (рис. 7).



**Рис. 7.1** Пациент М., 20 лет, с достоверным диагнозом СКВ. Жалобы на выраженную прогрессирующую одышку. При МСКТ выявлены единичные дисковидные коллапсы в наддиафрагмальных отделах правого легкого



**Рис. 7.2.** Пациент С., 40 лет, с достоверным диагнозом СКВ. Жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке. МСКТ. Высокое стояние диафрагмы с двух сторон – на уровне переднего отрезка V ребра справа и на уровне VI отрезка переднего ребра слева

Для проведения дифференциальной диагностики между слабостью дыхательных мышц и первичным поражением паренхимы легких или плевральных причин уменьшения объема легких необходимо проведение инвазивных методов исследования с помощью пищеводных и желудочных манометров, стимуляции диафрагмального нерва, или электромиографии диафрагмы [46, 47, 49].

Таким образом, спектр плевропульмональной патологии в рамках СКВ широко варьирует по тяжести от минимальных болей в грудной клетке вследствие развития серозита до угрожающих жизни пациента легочных кровотечений [12, 13]. При этом большая часть патологии не имеет характерных специфических проявлений и требует кропотливой работы по диагностике [8]. Но лишь немного исследований посвящены клинико-лабораторному и инструментальному изучению пульмонологических аспектов СКВ. Так, рутинные методы клинического обследования и рентгенографии легких не дают достаточной информации для фиксирования патологических изменений в бронхолегочной системе на ранних этапах формирования. С постепенным внедрением в ревматологическую практику компьютерной томографии высокого разрешения, новых режимов 3D компьютерной реконструкции с использованием цветного картирования появляются новые диагностические возможности для детальной оценки характера интерстициального, а также экстрапаренхиматозного поражения дыхательной системы [24].

В большинстве случаев, даже несмотря на неспецифичность клинической симптоматики, компьютерная томография, дополненная проведением трансбронхиальной биопсии с иммуногистохимическим исследованием биоптата, с высокой вероятностью позволяет идентифицировать патоморфологическую картину плевропульмональной патологии [50].

### Литература

1. *Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей* / под ред. В.И. Мазурова. – СПб. : СпецЛит, 2009. – 192 с.
2. *Ревматология* : нац. рук. / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 714 с.
3. *Беневоленская, Л.И.* Эпидемиология ревматических болезней / Л.И. Беневоленская, М.М. Бржезовский. – М. : Медицина, 1988.
4. *Uramoto, K.M.* Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992 / K.M. Uramoto [et al.] // *Arthritis Rheum.* 1999. – Vol. 42(1). – P. 46–50.
5. *Abu-Shakra, M.* Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center / M. Abu-Shakra [et al.] // *J Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22(7). – P. 1259–1264.
6. *Kim, J.S.* Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings / J.S. Kim [et al.] // *J Comput Assist Tomogr.* – 2000. – Vol. 24(1). – P. 9–18.
7. *Синенко, А.А.* Трудности в диагностике поражений легких у больных с заболеваниями

- соединительной ткани / А.А. Синенко [и др.] // Материалы 6-й Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Новосибирск, 1996.
8. *Orens, J.B.* Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus / J.B. Orens [et al.] // *Rheum Dis Clin North Am.* – 1994. – Vol. 20. – P. 159–193.
9. *Haupt, H.M.* The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients / H.M. Haupt, G.W. Moore, G.M. Hutchins // *Am J Med.* – 1981. – Vol. 71. – P. 791–798.
10. *Hedgpeth, M.T.* Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies / M.T. Hedgpeth, D.W. Boulware // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 545–548.
11. *Weinrib, L.* A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus / L. Weinrib, O.P. Sharma, F.P. Quismorio Jr. // *Semin Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 20. – P. 48–56.
12. *Murin, S.* Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus / S. Murin, H.P. Wiedemann, R.A. Matthay // *Clin Chest Med.* – 1998. – Vol. 19. – P. 641–665.
13. *Fishback, N.* Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus / N. Fishback, M.N. Koss // *Curr Opin Pulm Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 368–375.
14. *Ropes, M.W.* Systemic lupus erythematosus / M.W. Ropes. – Harvard University Press, Cambridge.
15. *Grennan, D.M.* Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus / D.M. Grennan [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1978. – Vol. 37(6). – P. 536–539.
16. *Sahn, S.A.* The pathophysiology of pleural effusions / S.A. Sahn // *Annu Rev Med.* – 1990. – Vol. 41. – P. 7–13.
17. *Pandya, M.R.* In vivo LE phenomenon in pleural fluid / M.R. Pandya, B. Agus, R.F. Grady // *Arthritis Rheum.* – 1976. – Vol. 19. – P. 962–963.
18. *Riska, H.* Systemic lupus erythematosus and DNA antibodies in pleural effusions / H. Riska [et al.] // *Scand J Rheumatol.* – 1978. – Vol. 7. – P. 159–160.
19. *Turner-Stokes, L.* Autoantibody and idiotype profile of lung involvement in autoimmune rheumatic disease / L. Turner-Stokes [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 160–162.
20. *Mathlouthi, A.* Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: thoracoscopic and immunohistological findings / A. Mathlouthi [et al.] // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 1998. – Vol. 53. – P. 34–36.
21. *Wiedemann, H.P.* Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases / H.P. Wiedemann, R.A. Matthay // *Clin Chest Med.* – 1989. – Vol. 10. – P. 677–722.
22. *Kaine, J.L.* Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated with talc poudrage / J.L. Kaine // *Ann Rheum Dis.* – 1985. – Vol. 44. – P. 61–64.
23. *Todd, N.W.* Respiratory complications in the collagen vascular diseases / N.W. Todd, R.A. Wise // *Clin Pulm Med.* – 1996. – Vol. 3. – P. 101–112.
24. *Fenlon, H.M.* High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus / H.M. Fenlon [et al.] // *Am J Roentgenol.* – 1996. – Vol. 166. – P. 301–307.
25. *Estes, D.* The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis / D. Estes, C.L. Christian // *Medicine (Baltimore).* – 1971. – Vol. 50. – P. 85–95.
26. *Groen, H.* Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns / H. Groen [et al.] // *Am J Med.* – 1992. – Vol. 93. – P. 619–627.
27. *Schwarz, M.I.* Connective tissue disease. In *Interstitial lung disease.* eds M.I. Schwarz, T.E. King Jr. – B C Decker, London. – 1998. – P. 451–506.
28. *Myers, J.L.* Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage / J.L. Myers, A.A. Katzenstein // *Am J Clin Pathol.* – 1996. – Vol. 85. – P. 552–556.
29. *Erickson, R.W.* Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis / R.W. Erickson, W.A. Franklin, W. Emlen // *Semin Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 24. – P. 114–123.
30. *Belmont, H.M.* Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium / H.M. Belmont, S.B. Abramson, J.T. Lie // *Arthritis Rheum.* – 1996. – T. 39. – P. 9–22.
31. *Zamora, M.R.* Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome / M.R. Zamora [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 1997. – Vol. 76. – P. 192–202.
32. *Rudd, R.M.* Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis / R.M. Rudd, P.L. Haslam, M. Turner-Warwick // *Am Rev Respir Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 1–8.

33. *Lee, C.K.* Pulmonary alveolar hemorrhage in patients with rheumatic diseases in Korea / C.K. Lee [et al.] // Scand J Rheumatol. – 2000. – Vol. 29(5). – P. 288–294.
34. *Simonneau, G.* Clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 5S–12S.
35. *Miyakis, S.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S, [et al.] // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 295–306.
36. *Мазуров, В.И.* Антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение : учебное пособие / В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, С.Ю. Уваров. – СПб. : Изд-во СЗГМУ, 2012. – 29 с.
37. *Насонова, В.А.* Системные заболевания соединительной ткани: этиология и патогенез / В.А. Насонова // Врач. – 2000. – № 9 – С. 3–5.
38. *Abramson, S.B.* Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus / S.B. Abramson [et al.] // Ann Intern Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 941–947.
39. *Martinez-Taboada, V.M.* Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? / V.M. Martinez-Taboada [et al.] // Lupus. – 1995. – Vol. 4. – P. 259–262.
40. *Belmont, H.M.* Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus / H.M. Belmont [et al.] // Arthritis Rheum. – 1994. – Vol. 37. – P. 376–383.
41. *Lalani, T.A.* Imaging findings in systemic lupus erythematosus / T.A. Lalani [et al.] // Radiographics. – 2004. – Vol. 24(4). – P. 1069–86.
42. *Cannon, G.* Pathogenesis and clinical features of pulmonary infections. in The lung in rheumatic diseases / G. Cannon [et al.] ; eds G. Cannon, G. Zimmerman. – Marcel Dekker, New York, 1990.
43. *Wells, A.U.* Bronchiolitis in association with connective tissue disorders / A.U. Wells, R.M. du Bois // Clin Chest Med. – 1993. – Vol. 14. – P. 655–666.
44. *Gammon, R.B.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus / R.B. Gammon [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 102. – P. 171–1174.
45. *Alasaly, K.* Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature / K. Alasaly [et al.] // Medicine (Baltimore). – 1995. – Vol. 74. – P. 201–211.
46. *Thompson, P.J.* Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic lupus erythematosus / P.J. Thompson [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1985. – Vol. 132. – P. 926–928.
47. *Calderaro, D.C.* Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases / D.C. Calderaro, G.A. Ferreira // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32(5). – P. 1391–1396.
48. *Van Veen, S.* The «shrinking lung syndrome» in SLE, treatment with theophylline / S. Van Veen [et al.] // Clin Rheumatol. – 1993. – Vol. 12. – P. 462–465.
49. *Walz-Leblanc, B.A.* The «shrinking lungs syndrome» in systemic lupus erythematosus: improvement with corticosteroid therapy / B.A. Walz-Leblanc [et al.] // J Rheumatol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1970–1972.
50. *American Thoracic Society; European Respiratory Society.* American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 15. – P. 277–304.

---

*Е.А. Трофимов*

*e-mail: evgeny.trofimov@spbmapo.ru*

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

*Н.И. Глушков, М.А. Иванов, П.Б. Бондаренко, В.В. Зайцев, Т.А. Новицкая, Н.С. Коплярова, Ж.М. Пиханова, А.С. Шаповалов, М.А. Афлитонов, А.В. Гурина*

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

## RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PECULIARITIES OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN WOMEN

*N.I. Glushkov, M.A. Ivanov, P.B. Bondarenko, V.V. Zaycev, T.A. Novitskaya, N.S. Kopyarova, Zh.M. Pikhanova, A.S. Shapovalov, M.A. Aphlitionov, A.V. Gurina*

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

© Коллектив авторов, 2014

В настоящей работе анализируются наблюдения над 70 женщинами с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (основная группа), а также 30 пациентками, оперированными по поводу нарушений коронарного кровотока (контрольная группа). Учитывались факторы риска атеросклероза и их влияние на развитие атеросклероза. Отмечено влияние дислипидемии на тяжелое течение периферического атеросклероза. Аналогичным образом сказывалось влияние артериальной гипертензии (даже в контролируемом варианте). Декомпенсированный вариант течения сахарного диабета негативно влиял на атеросклеротические поражения артерий конечностей.

**Ключевые слова:** периферическая артериальная болезнь, женщины, факторы риска.

In this paper we present the data of examinations of 70 women with atherosclerotic lesion of arteries of the lower extremities (the treatment group), and 30 female patients, who underwent interventions on the subject of the coronary blood flow disturbances (the control group), provided the basis of this study. The risk factors for atherosclerosis and their influence on the development of atherosclerosis were recognized. Signs of dyslipidemia reliably contributed to the severe course of the peripheral arterial disease. Arterial hypertension had similar effect (even in the controlled cases). Decompensation of diabetes mellitus exerts negative impact upon the course of the atherosclerotic lesion of arteries of extremities.

**Key words:** peripheral atherosclerotic disease, women, risk factors.

### Введение

Последние годы характеризуются увеличением числа больных с распространенным атеросклерозом; растет и встречаемость периферической артериальной болезни (РАД) [1]. В проводимых исследованиях роль и значение РАД в отношении качества жизни, социальной активности, выживаемости, развития осложнений трактуется неоднозначно, однако указанное заболевание является предиктором развития инфаркта миокарда и неблагоприятных последствий cerebro- васкулярной болезни [2]. Существуют неодинаковые точки зрения на влияние факторов риска РАД у мужчин и женщин, а также на гендерные различия течения периферической артериальной болезни, в т.ч. в послеоперационном периоде [3]. Помимо общепринятых факторов риска РАД, у женщин выделяют и специфические обстоятельства, которые

недостаточно изучены, поскольку аналитические исследования преимущественно охватывают лиц мужского пола [4]. Определенные факторы риска относятся к модифицируемым, что необходимо учитывать при составлении программы лечения и реабилитации [5].

Полностью нельзя опровергнуть вероятность большей частоты РАД у женщин; на фоне длительного времени преобладания асимптомного течения с последующим быстрым развитием критической ишемии нелегко определить с оптимальными способами оказания помощи [6, 7]. Особенности развития РАД у женщин отображаются и на перспективах лечения. Неоднозначны существующие представления об итогах реконструктивных вмешательств по поводу РАД у лиц женского пола [8].

Поражение магистральных артерий у женщин прогрессирует в более позднем возрас-

те и отличаются «злокачественным» течением [9, 10]. Неудовлетворительный в ряде случаев прогноз требует уточнения основных факторов, предрасполагающих к развитию атеросклеротического процесса у женщин.

**Цель исследования:** изучить факторы риска и особенности течения периферической артериальной болезни у лиц женского пола.

### Материалы и методы

В основу работы легли наблюдения над 70 женщинами в возрасте от 30 до 70 лет с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (основная клиническая группа), а также 30 лиц женского пола, оперированных по поводу нарушений коронарного кровообращения (контрольная группа). Учитывались факторы риска РАД и их влияние на развития заболевания, наличие в анамнезе использования гормональных контрацептивов, гормонозаместительной терапии и статинов, индекс массы тела, раннее развитие менопаузы, признаки гирсутизма как проявление эндокринных расстройств, характер поражения измененного сегмента артерий (окклюзия, субокклюзия, умеренный стеноз – 50–70%), вариант течения сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии. В ходе исследования использованы данные дуплексного сканирования, ангиографии, КТ-ангиографии.

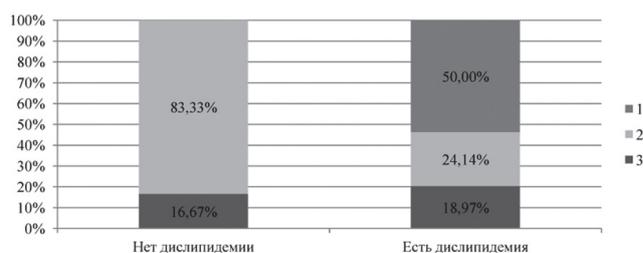
**Статистическая обработка.** При осуществлении статистического анализа решались следующие задачи: 1) организация базы данных, содержащей совокупность результатов проведенного наблюдения. Статистическое описание распределения и получения аналитических группировок; 2) статистическая проверка выдвигаемых в ходе анализа рабочих гипотез, численное описание закономерностей и условий, связывающих факторные и результативные учетные признаки.

Полученная в ходе исследования информация подверглась статистической оценке качественной и количественной репрезентативности с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  и вычислявшихся на его основе критериев взаимной сопряженности, позволявших оценивать силу статистической связи. Расчет проводился в среде Microsoft Excel. Для статистической меры связи использовался скорректированный коэффициент сопряжения корреляции Пирсона. Оценка доверительной значимости коэффициента сопряженности проводилась на основе статистической значимости

критерия  $\chi^2$ . Достоверным считались результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Значительное влияние на течение периферического атеросклероза у женщин оказывает повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов: у половины обследованных больных имел место окклюзионный характер поражения ( $p = 0,0004$ ; рис.1).



**Рис. 1.** Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и наличия дислипидемии ( $p = 0,0004$ ).

По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стенотического поражения артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

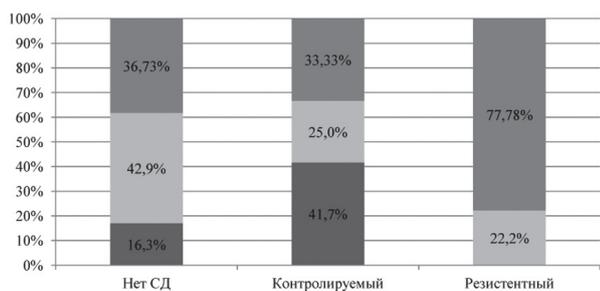
Артериальная гипертензия (как контролируемая, так и резистентная) достоверно ( $p = 8,90E-005$ ) увеличивала вероятность тяжелого течения атеросклеротического процесса: окклюзионные изменения периферических артерий встречались в четыре раза чаще стенотических у пациенток с неконтролируемой формой гипертонической болезни (рис. 2).



**Рис. 2.** Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и артериальной гипертензии у лиц из основной группы ( $p < 0,05$ ). По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза артерий.

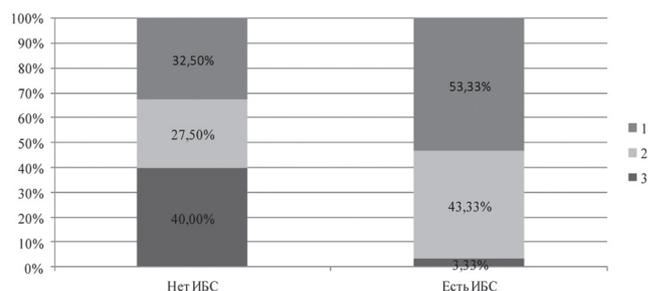
На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

В ходе исследования было выявлено, что у 77,78% больных с резистентным к медикаментозной терапии сахарным диабетом наблюдалось тяжелое течение облитерирующего процесса периферических артерий ( $p = 0,0009$ ; рис. 3).



**Рис. 3.** Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и сахарного диабета ( $p = 0,0009$ ).

По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий. На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза



**Рис. 5.** Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и ишемической болезни сердца у лиц из основной группы ( $p = 0,009$ ). По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

Анализ эффективности приема статинов показал значительное снижение вероятности окклюзии периферических артерий в случае использования названных лекарственных средств: отсутствие критического стеноза выявлялось в четыре раза чаще у лиц, применявших данный вариант лечения ( $p = 0,03$ ; рис. 4).

У пациенток с мультифокальным атеросклеротическим процессом изменения со стороны периферических артерий оказались более выраженными: некротический характер стенотического поражения артериального русла регистрировался в десять раз реже, чем у пациенток без проявлений ишемической болезни сердца ( $p = 0,009$ ; рис. 5).

В сравнительном плане в контрольной группе (с поражением коронарных сосудов) сахарный диабет не является статистически значимым фактором риска в отличие от артериальной гипертензии, которая в высокой степени располагала к ишемическим поражениям миокарда ( $p = 0,0006$ )



**Рис. 4.** Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и приема статинов у лиц из основной группы ( $p = 0,03$ ). По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

Различные факторы риска предрасполагают к развитию периферического атеросклероза [11,12]. В значительной степени это касается изменений артериальной стенки у лиц женского пола. Среди общепринятых факторов риска обязательным являются обсуждения варианта артериальной гипертензии, которая может играть роль и в плане осложнений распространенного атеросклероза. По результатам гистологического исследования гипертоническая болезнь особенно значительно влияет на «злокачественное» течение окклюзионного процесса на уровне периферических артерий в случае неконтролируемого варианта колебаний артериального давления [13, 14]. В проведенном исследовании отмечены периоперационные колебания артериального давления, преимущественно среди женщин в возрасте более 70 лет, тогда как у мужчин подобные отклонения регистрируются чаще после 60 лет. У каждого второго мужчины с РАД зарегистрированы колебания артериального давления в периоперационном периоде, тогда как у женщин указанная особенность встречается в одном наблюдении из четырех. В анализируемых ранее исследованиях речь шла о факте артериальной гипертензии без уточнения ее разновидностей [15].

Не менее значимым признаком принято считать дислипидемию, в том числе повышение уровня триглицеридов, ЛПНП, снижение ЛПВП с учетом возможностей коррекции указанного фактора риска [16]. В нашем исследовании развитие окклюзионных поражений периферических артерий достоверно чаще встречались при условии измененного липидного спектра крови, что открывает возможности для корректирующих мероприятий профилактического плана.

Сахарный диабет предрасполагает к ишемическим нарушениям у больных PAD [17]. Не являются исключением и лица женского пола. Сопоставления влияния декомпенсированного и компенсированного вариантов сахарного диабета продемонстрировало более высокий риск первого из них в отношении осложнений периферического атеросклероза у обследованных пациенток. У пациенток, страдающих PAD, наблюдается более быстрое развитие функциональных расстройств со значительным снижением физического функционирования. Более значимые нарушения физического функционирования могут быть связаны с асимптомным течением PAD у лиц женского пола. Увеличение уровня выраженности воспалительного процесса в сосудистой стенке отражается на исходах вмешательств. Повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена связано с ухудшением проходимости венозного трансплантата у женщин, которым производились реконструктивные вмешательства на фоне PAD.

Своеобразным камнем преткновения в плане назначения адекватного консервативного лечения у больных атеросклерозом периферических артерий является использование статинов (в т.ч. с учетом возможных отклонений печеночных тестов) [18]. По результатам состоявшегося исследования статины положительно сказывались на проходимости периферических артериальных сосудов, что дополнительно подтверждает их значительный лечебный потенциал у обозначенной категории больных.

Длительное время обсуждается взаимное влияние периферического атеросклероза и ИБС. Риск ИМ значительно возрастает при поражении периферических артерий [19]. С другой стороны, усложняющиеся артериальные проблемы следует рассматривать как следствие неуклонного прогрессирования мультифокального атеросклероза. В анализируемом исследовании была подтверждена взаимосвязь между наличием поражения артерий конечностей и постинфарктным атеросклерозом, а также стенокардией II–III функционального класса. Похожие результаты получены и в других исследованиях без подразделения на разновидность указанного заболевания [20].

Подводя итоги, следует охарактеризовать некоторые особенности обстоятельств риска и течения периферического атеросклероза у лиц женского пола, в частности ассоциации с ишемическими изменениями миокарда, негативным

влиянием со стороны «злокачественной» артериальной гипертензии, дислипидемиями, а также неблагоприятно развивающегося сахарного диабета. При этом сохраняется возможность сдерживающего воздействия на периферическую окклюзионную болезнь посредством статинов.

### Выводы

Отмечено существенное влияние артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и приема статинов на течение атеросклеротического процесса на уровне нижних конечностей у женщин. У больных с ишемической болезнью сердца чаще встречаются окклюзии периферических артерий. Данные факторы важны в аспекте течения и прогноза заболевания и требуют более тщательной коррекции с достижением целевых значений артериального давления, глюкозы и липидов крови.

### Литература

1. Vouyouka, A.G. Arterial vascular disease in women / A.G. Vouyouka, K.C. Kent // *J Vasc Surg.* – 2007. – Vol. 46. – P. 295–302
2. Gordon, T. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs / T. Gordon, W.B. Kannel // *The Framingham study.* – *JAMA.* – 1972. – Vol. 221. – P. 661–666.
3. McDermott, M. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning / M. McDermott, P. Greenland, K. Liu // *J Am Geriatr Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 222–228.
4. Criqui, M. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / M. Criqui, R. Langer, A. Fronek // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 381–386.
5. Fowkes, F.G. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study / F.G. Fowkes [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1992. – Vol. 135. – P. 331–340.
6. McDermott, M.M. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study / M.M. McDermott [et al.] // *Circulation* – 2000. – Vol. 101. – P. 1007–1012.
7. Caes, F. Small artery syndrome in women / F. Caes, B. Cham, P. Van den Brande // *Surg Gynecol Obstet.* – 1985. – Vol. 161. – P. 165–170.

8. *Lindgren, H.* Gender differences in outcome after stent treatment of lesions in the femoropopliteal segment / H. Lindgren [et al.] // *Scand J Surg.* 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 177–183.
9. *Hooi, J.D.* Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study / J.D. Hooi [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 666–672.
10. *McDermott, M.M.* Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease / M.M. McDermott [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 707–714.
11. *Adler, A.I.* Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes / A.I. Adler [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 894–899.
12. *Dogan, M.I.* Abdominal obesity is associated with a lower ankle-brachial index in women with polycystic ovary syndrome / M.I. Dogan, I. Tasci, F. Bulucu // *Angiology.* – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 105–111.
13. *Newman, A.* Lower extremity arterial disease in older hypertensive adults / A. Newman, K. Sutton-Tyrrell, L. Kuller // *Arterioscler Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 555–562.
14. *Vogt, M.T.* Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women / M.T. Vogt [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 465–469.
15. *Newman, A.B.* Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index / A.B. Newman [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 487–489.
16. *Sasaki, J.* Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low dose simvastatin / J. Sasaki [et al.] // *Circ J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 810–824.
17. *Tseng, C.H.* Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients / C.H. Tseng // *Angiology.* – 2003. – Vol. 54. – P. 331–338.
18. *McDermott, M.M.* Gender differences in cholesterol-lowering medication prescribing in peripheral artery disease / M.M. McDermott // *Vasc Med.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 428–435.
19. *Agarwal, A.K.* Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors / A.K. Agarwal // *Physicians India.* – 2012. – Vol. 60. – P. 28–32.
20. *Conen, D.* Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study / D. Conen // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 432–435.

---

*М.А. Иванов*

*Тел.: 8-921-325-98-14*

*e-mail: iv30407302007@yandex.ru*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТОКСИКОЗА, АКТИВАЦИИ КОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

*В.В. Шилов<sup>1</sup>, В.И. Саноцкий<sup>2</sup>, Л.П. Пивоварова<sup>3</sup>, В.А. Лукин<sup>3</sup>, М.Е. Мальшев<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

## RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION DEVELOPMENT, ENDOTOXEMIA, COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH ACUTE POISONING BY NEUROLEPTICS

*V.V. Shilov<sup>1</sup>, V.I. Sanotsky<sup>2</sup>, L.P. Pivovarova<sup>3</sup>, V.A. Lukin<sup>3</sup>, M.E. Malyshev<sup>3</sup>*

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

<sup>2</sup> Federal State Institution for Science «Institute of Toxicology» of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Исследовали взаимосвязь развития системного воспаления, эндотоксикоза и активации коагуляции и фибринолиза у больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени. Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием в крови Д-димера и клиническими признаками системного воспаления, между концентрацией олигопептидов в плазме крови и Д-димерами у выживших и умерших больных. С помощью ROC-анализа определена предсказательная ценность Д-димера и ИЛ-6 как маркеров летальности и развития тяжелого сепсиса и определены их пороговые значения.

**Ключевые слова:** острые отравления, нейролептики, эндотоксикоз, коагуляция, фибринолиз, Д-димеры.

In the paper the authors investigated relationship between systemic inflammation development, endotoxemia, coagulation activation and fibrinolysis in patients with acute severe poisoning by neuroleptics. A positive correlation is found between the levels of D-dimer in blood and clinical signs of systemic inflammation, as well as between the concentration of oligopeptides in plasma and D-dimers in the survived and deceased patients. Using ROC-analysis a predictive value of D-dimer and IL-6 as markers of mortality and the development of severe sepsis was estimated, as well as their thresholds was determined.

**Key words:** acute poisoning, neuroleptics, endotoxemia, coagulation, fibrinolysis, D-dimer.

### Введение

Острые отравления нейротропными средствами сопровождаются развитием системного воспалительного процесса и выраженной эндогенной интоксикацией в токсикогенной фазе [1–4]. Развитие системного воспаления и эндотоксикоза индуцирует гипоксия, вызванная специфическим действием токсиканта, нарушением внешнего дыхания, расстройством общего и регионального кровообращения и микроциркуляции [5]. Клинические проявления эндогенной интоксикации соотносятся с уровнем продуктов протеолиза в крови [5, 6],

а сами субстраты протеолиза, в частности олигопептиды, являются активными участниками воспалительного процесса. Одновременно с активизацией воспаления и протеолиза активируются процессы коагуляции и фибринолиза, являющиеся составной частью неспецифической резистентности [2, 7, 8].

К настоящему времени роль и взаимосвязь синдрома эндогенной интоксикации, коагуляции и фибринолиза, системного воспалительного ответа (ССВО) и системного воспаления в патогенезе развития острых тяжелых отравлений нейротропными средствами изучена недостаточно.

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи системного воспаления, эндотоксикоза, коагуляции и фибринолиза при острых отравлениях нейролептиками тяжелой степени.

### Материалы и методы

В исследование были включены 99 больных обоего пола (64 женщины и 35 мужчин) с тяжелыми острыми отравлениями нейролептиками (средний возраст  $44,5 \pm 5,7$ ), поступивших в отделение реанимации центра по лечению острых отравлений ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В зависимости от исхода острого отравления все исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1) выжившие ( $n = 78$ ) и 2) умершие ( $n = 21$ ) (табл. 1).

Уровень сознания определяли по шкале комы Глазго [9].

Развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса и тяжелого сепсиса определяли по наличию признаков, представленных в рекомендациях Калужской согласительной конференции (2004) [10]. Для документирования развития сепсиса и тяжелого сепсиса у всех пациентов выполняли бактериологическое исследование биологических сред организма. В качестве дополнительных лабораторных показателей активности воспалительной реакции исследовали содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) (метод иммуноферментного анализа, набор «Bender») и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (латексный метод, наборы «Bio Systems», Испания).

Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Клауссу с использованием системных реагентов (STA-fibrinogen) на автоматическом анализаторе STA-Compact (Франция).

Продукты деградации фибрина – Д-димеры – определяли на биохимическом анализаторе коагулометр-автомат STA-Compact (Roche, Швейцария) с использованием наборов COBAS INTEGRA Tina – quant D-Dimer (D-DI).

Степень выраженности эндотоксемии определяли по уровню содержания олигопептидов (молекулярная масса 500–5000 Д) в плазме и в моче [11].

Исследования проводили при поступлении больных в реанимационное отделение в 1, 3, 5 сутки стационарного лечения.

Статистическая обработка данных исследования проведена с помощью программ Excel и Statistica for Windows. Для определения пороговых значений предполагаемых лабораторных предикторов развития летального исхода и тяжелого сепсиса применяли построение ROC-кривой и ее анализ [12].

### Результаты и их обсуждение

Изменение уровня сознания, оцениваемого в баллах по шкале комы Глазго, наблюдали при поступлении у всех больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени. Число баллов у умерших больных уменьшалось начиная с 3 суток наблюдения, в то время как у выживших пациентов сознание постепенно прояснялось и к 5 суткам наблюдения достигало уровня обнубления или ясного сознания; у умерших больных сознание оставалось угнетенным до уровня комы (табл. 1).

Наличие 2 и более признаков ССВО по классификации R. Bone (1992) [13] наблюдалось при поступлении у всех умерших больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени и у 56% выживших больных. Количество признаков ССВО у умерших больных с острыми отравлениями начиная с момента поступления было выше, чем у выживших больных, что свидетельствовало о более выраженных проявлениях воспаления (табл. 2).

У всех пациентов обеих групп были выявлены очаги бактериальной инфекции; у 35% больных – бактериологически подтвержденная бактериемия. У 85% больных 2-й группы наблюдали признаки полиорганной недостаточности, что в сочетании с количеством признаков ССВО

Таблица 1

### Оценка уровня сознания по шкале Глазго у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками

Группы больных	Число баллов (по шкале Глазго)			
	При поступлении	1 сутки	3 сутки	5 сутки
1-я группа (выжившие)	$6,2 \pm 0,3$ ( $n = 78$ )	$6,4 \pm 0,6$ ( $n = 78$ )	$8,1 \pm 0,2$ ( $n = 78$ )	$13,1 \pm 0,3$ ( $n = 78$ )
2-я группа (умершие)	$5,1 \pm 0,4$ ( $n = 21$ )	$5,2 \pm 0,2$ ( $n = 20$ )	$4,7 \pm 0,1^*$ ( $n = 19$ )	$4,1 \pm 0,2^*$ ( $n = 17$ )

$n$  – число наблюдений; \* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

и наличием очагов бактериальной инфекции позволяло диагностировать тяжелый сепсис на 5–9 сутки после поступления.

Ранний полифункциональный цитокин ИЛ-6 активирует гранулоцитопоез, усиливает цитотоксическую активность НК-клеток, ингибирует апоптоз Т-лимфоцитов, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления в печени, усиливает синтез антител [14, 15]. Таким образом, ИЛ-6 способствует формированию защитных реакций организма посредством регуляции кроветворения, активности Т- и В-лимфоцитов, регуляции воспалительной активности клеток различных тканей.

Содержание ИЛ-6 в крови больных с острыми отравлениями нейролептиками уже при поступлении увеличивалось в 10–15 раз по сравнению с нормой (табл. 3). У выживших больных

содержание данного цитокина через 1–3 суток после отравления начинало приближаться к нормальным значениям, тогда как у умерших больных прогрессивно увеличивалось до 3 суток (табл. 3). Также на 3 сутки содержание ИЛ-6 в крови достоверно коррелировало с тяжестью состояния больных и развитием летального исхода ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ) на 1 и 3 сутки.

Под влиянием ИЛ-6 в среднем через 24 ч после его появления в крови происходит усиление синтеза белков острой фазы воспаления, в том числе СРБ [16]. Мы наблюдали достоверное повышение уровня СРБ в крови больных через 1 сутки после поступления в стационар (табл. 4) и, в большей степени, у больных с летальным исходом, что подтверждает более высокий уровень активности воспаления у больных этой группы.

Таблица 2

### Среднее количество признаков ССВО у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками

Группы больных	Число признаков ССВО (по R. Bone)		
	1 сутки	3 сутки	5 сутки
1 группа (выжившие)	1,9±0,2 (n = 78)	1,5±0,4 (n = 78)	2,1±0,4 (n = 78)
2 группа (умершие)	3,2±0,3* (n = 20)	3,1±0,2* (n = 19)	3,3±0,3* (n = 17)

n – число наблюдений; \* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

### Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови (пг/мл) больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	169±15,6* (n = 78)	110±19,8* (n = 21)
1 сутки	41±12,4 (n = 78)	124±21,5* (n = 20)
3 сутки	64±14,8 (n = 78)	370±25,4** * (n = 19)
5 сутки	48±15,2 (n = 78)	223±26,1** (n = 17)

Норма 8,2±1,2 пг/мл (n = 30)

n – количество наблюдений; \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий по сравнению с выжившими ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

### Содержание С-реактивного белка в крови (мг/л) пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	6,7± 1,1 (n = 78)	8,9 ±1,8 (n = 21)
1 сутки	79,8 ±11,4 (n = 78)	97,3± 23,4* (n = 20)
3 сутки	116,4± 14,7 (n = 78)	206,5± 23,8** * (n = 19)
5 сутки	39,8± 6,5 (n = 78)	110,4± 28,7** (n = 17)

Норма 5,4 ±0,5 мг/мл (n = 30)

n – число наблюдений; \* – достоверность различий между 1 и 3 сутками ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

У выживших больных увеличение содержания СРБ было менее выраженным и наблюдалось до 3 суток с момента поступления. В группе умерших больных высокие значения СРБ сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, а сравнительная оценка содержания СРБ в крови между группами больных показала достоверные различия на 1, 3 и 5 сутки после поступления (см. табл. 4).

Неспецифическим острофазовым воспалительным белком является также фибриноген [17, 18]. Фибриноген участвует в реакциях коагуляционного каскада как фактор свертывания крови. Повышенная концентрация фибриногена одновременно отражает остроту воспаления и активацию коагуляции.

При остром отравлении нейролептиками у выживших больных наблюдалось постепенное нарастание концентрации фибриногена в крови в течение 3 суток после отравления (табл. 5). У больных с летальным исходом наблюдалось устойчивое увеличение уровня фибриногена в течение всего времени наблюдения с момента поступления.

Ранее выявленные изменения состояния гемостаза у больных с тяжелыми острыми отравлениями нейротропными средствами при их поступлении в стационар свидетельствовали о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [19, 20]. С целью определения степени ДВС наряду с определением уровня фибриногена в крови мы исследовали содержание в плазме крови продукта деградации фибрина Д-димера. Д-димер является одним из наиболее надежных маркеров тромбообразования и фибринолиза [21, 22].

У умерших больных наблюдали повышение уровня Д-димера в плазме крови в 13,7 раза по сравнению с нормой уже через 1 сутки после отравления и дальнейшее увеличение его уровня на протяжении всего периода наблюдения (табл. 6). У выживших больных увеличение содержания Д-димера в крови было менее выраженным и наблюдалось с 1 по 3 сутки после поступления. При сравнительной оценке уровня Д-димера в крови у больных 1-й и 2-й групп выявлены достоверные различия в 1, 3 и 5 сутки наблюдения.

Таблица 5

**Содержание фибриногена в крови (г/л) больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени**

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	3,18 ± 0,21** (n = 78)	5,47 ± 0,28* ** (n = 21)
1 сутки	3,8 ± 0,28 (n = 78)	5,48 ± 0,32* ** (n = 20)
3 сутки	5,9 ± 0,39* (n = 78)	7,5 ± 0,41* ** (n = 19)
5 сутки	5,1 ± 0,29* (n = 78)	7,2 ± 0,34* ** (n = 17)
Норма 3,1 ± 0,31 г/л (n = 30)		

n – число наблюдений; \* – достоверность различий по сравнению с нормой (p < 0,05); \*\* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами (p < 0,05).

Таблица 6

**Содержание Д-димера (мкг/мл) в плазме крови больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени**

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	0,48 ± 0,05* (n = 78)	0,46 ± 0,05* (n = 21)
1 сутки	2,13 ± 0,08* (n = 78)	2,89 ± 0,18* (n = 20)
3 сутки	1,79 ± 0,06* ** (n = 78)	4,12 ± 0,21* (n = 19)
5 сутки	1,28 ± 0,07* ** (n = 78)	7,22 ± 0,39 (n = 17)
Норма 0,21 ± 0,05 мкг/мл (n = 30)		

n – число наблюдений; \* – достоверность различий со здоровыми (p < 0,05); \*\* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами (p < 0,05).

Таким образом, у всех больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени наблюдали увеличение содержания в крови как фибриногена, так и Д-димера, в большей степени выраженное у больных с летальным исходом. Содержание Д-димера в плазме крови достоверно коррелировало с концентрацией фибриногена на 3 и 5 сутки после отравления ( $r = 0,41$ ,  $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Такого рода изменения гемостаза характерны для I–II стадии ДВС – стадии гиперкоагуляции.

Также у больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени выявлена положительная корреляция на 1 и 5 сутки между содержанием Д-димера в плазме крови и количеством признаков ССВО ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ).

Важным лабораторным критерием тяжести эндогенной интоксикации является увеличение содержания в крови олигопептидов (ОП) [23]. У всех больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени наблюдали существенное увеличение содержания ОП в венозной крови и моче по сравнению с нормой.

При этом содержание ОП в плазме венозной крови имело достоверную отрицательную корреляцию с уровнем сознания пациентов на всех сроках наблюдения. ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ). Снижение уровня олигопептидов в венозной крови и в моче наблюдалось у выживших пациентов на 5 сутки после отравления (табл. 7, 8).

Содержание ОП в моче у умерших больных нарастало с момента поступления больных до 5 суток наблюдения, превышая величину этого показателя у выживших больных в 2,6 раза (см. табл. 8).

При сравнении содержания ОП в плазме крови и в моче умерших больных на протяжении всего периода наблюдения обращает на себя внимание отсутствие градиента их концентрации в плазме и в моче, что может свидетельствовать о нарушении фильтрационной способности почек.

Содержание Д-димера в плазме крови больных имело достоверную положительную корреляцию с концентрацией ОП в плазме при поступлении, на 3 и 5 сутки ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,93$ ,  $p < 0,01$ ); с концентрацией ОП в моче на 1, 3 и 5 сутки ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ;

Таблица 7

**Содержание олигопептидов (г/л) в плазме венозной крови больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени**

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	0,76 ± 0,04* (n = 78)	0,83 ± 0,04* (n = 21)
1 сутки	1,03 ± 0,05* ** (n = 78)	0,83 ± 0,04* (n = 20)
3 сутки	0,71 ± 0,04* ** (n = 78)	0,98 ± 0,05* (n = 19)
5 сутки	0,47 ± 0,16* ** (n = 78)	1,26 ± 0,06* (n = 17)
Норма 0,22 ± 0,05 г/л (n = 30)		

n – число наблюдений; \* – достоверность различий со здоровыми ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8

**Содержание олигопептидов (г/л) в моче больных с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени**

Сутки	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
При поступлении	0,61 ± 0,03* ** (n = 78)	0,81 ± 0,04* (n = 21)
1 сутки	0,57 ± 0,04* ** (n = 78)	0,83 ± 0,03* (n = 20)
3 сутки	0,44 ± 0,03* ** (n = 78)	0,96 ± 0,05* (n = 19)
5 сутки	0,28 ± 0,01** (n = 78)	1,17 ± 0,05* (n = 17)
Норма 0,31 ± 0,04 г/л (n = 30)		

n – число наблюдений; \* – достоверность различий со здоровыми ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

$r = 0,84, p < 0,05$ ;  $r = 0,92, p < 0,01$ ), что свидетельствует о взаимосвязи процессов эндотоксикоза и фибринолиза при данной патологии. Также была выявлена корреляционная связь между содержанием Д-димера в крови через сутки после токсического воздействия и частотой летальных исходов ( $r = 0,62, p < 0,05$ ) и развитием тяжелого сепсиса ( $r = 0,64, p < 0,05$ ). Кроме того, на 3 сутки после отравления была отмечена достоверная корреляция между содержанием ИЛ-6 и развитием тяжелого сепсиса ( $r = 0,73, p < 0,05$ ) и летальным исходом ( $r = 0,71, p < 0,05$ ). В связи с этим нами была предпринята попытка определить прогностическую ценность показателей содержания в крови Д-димера и ИЛ-6 для развития тяжелого сепсиса и исхода заболевания у больных с острыми отравлениями нейролептиками.

Оценку предсказательной ценности маркера и выбор его порогового значения проводили с помощью ROC-кривых. Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под кривой (Area Under Curve – AUC), которая позволяет выделить отличное, очень хорошее и хорошее качество моделей. Чем выше показатель AUC,

тем большей прогностической силой обладает модель.

Выявлена достаточно резко выраженная изогнутость ROC-кривых для следующих параметров:

– для прогноза тяжелого сепсиса хорошую предсказательную ценность имеет концентрация Д-димера в крови на 1 сутки у больных, поступивших в стационар (рис. 1А) с пороговым значением концентрации 1,335 мкг/мл (90% чувствительности и 83% специфичности);

– для прогноза исхода заболевания хорошую предсказательную ценность имеет содержание Д-димера в крови больных на 1 сутки с пороговым значением концентрации 1,495 мкг/мл (86 % чувствительности и 81% специфичности) (рис. 1Б).

Содержание ИЛ-6 выше значения 107 пг/мл на 3 сутки после острого отравления явилось достоверным прогностическим критерием последующего развития тяжелого сепсиса (88% чувствительность, 84% специфичность) (рис. 2А), а на 3 сутки с пороговым значением 164 пг/мл – для прогноза летального исхода (83% чувствительности и 95% специфичности) (рис. 2Б).

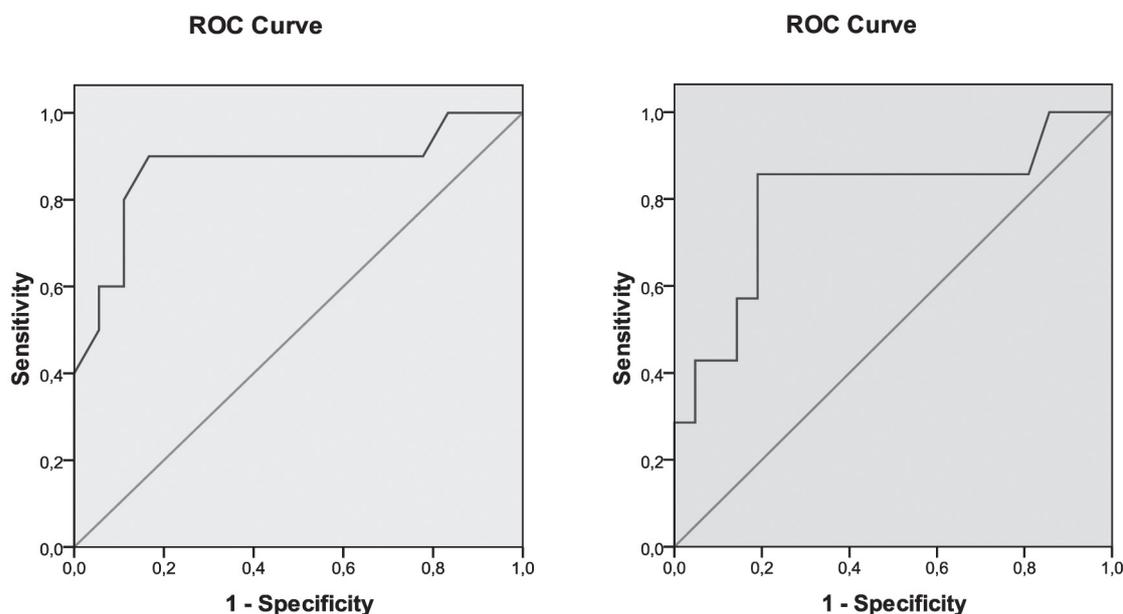


Рис. 1. Кривая ROC для Д-димера

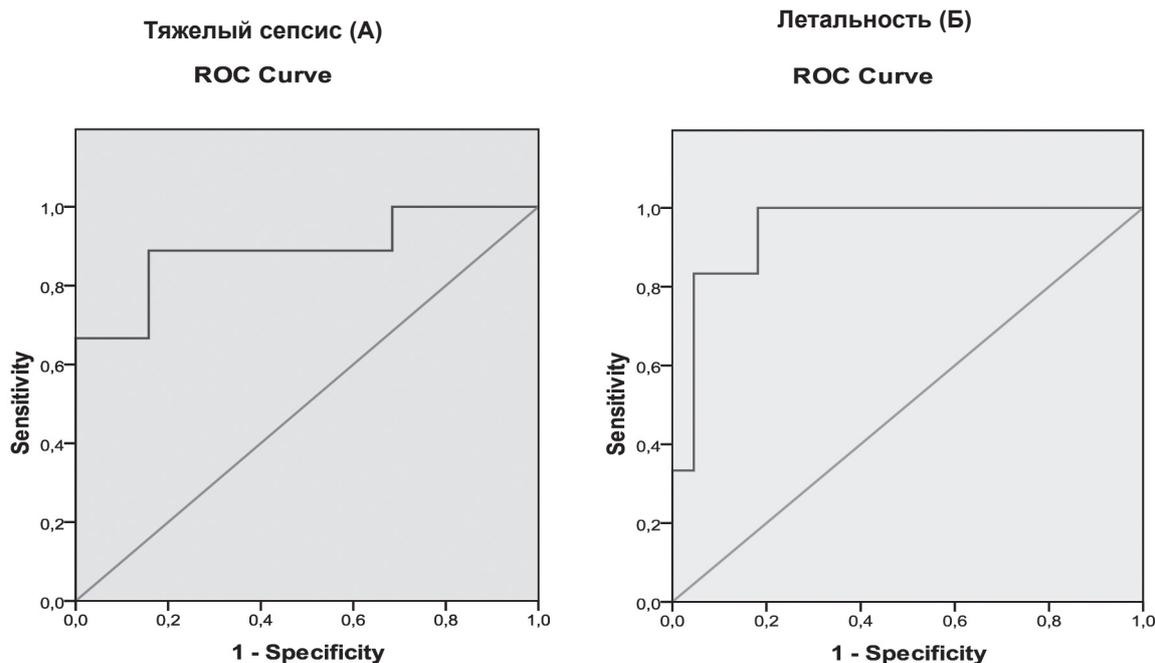


Рис. 2. Кривая ROC для ИЛ-6

Таким образом, острые отравления нейролептиками характеризуются развитием гипоксии смешанного типа, полиорганной недостаточности в результате воздействия токсичной дозы нейролептика, развитием системного воспаления, одновременной активацией процессов коагуляции и фибринолиза, формированием эндогенной интоксикации, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелого сепсиса. Достоверным критерием развития тяжелого сепсиса является содержание Д-димера в крови пострадавших на 1 сутки после инцидента, при этом повышение содержания ИЛ-6 выше 164 пг/мл на 3 сутки заболевания является достоверным признаком последующего летального исхода. Исследование данных лабораторных маркеров в 1–3 день после токсического воздействия позволит прогнозировать развитие тяжелого сепсиса и начать предупредительную терапию в ранний период после острого отравления.

### Выводы

1. У пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени в токсикогенном периоде острого отравления наблюдается развитие синдрома системного воспалительного ответа и системного воспаления с одновременной активацией коагуляции и фибринолиза.

2. При острых отравлениях нейролептиками тяжелой степени выявлена положительная корреляция между количеством клинических признаков системного воспаления и содержанием в крови Д-димера и олигопептидов.

3. Предсказательные пороговые значения Д-димера свыше 1,35 мкг/мл, определяемые в 1 сутки, и уровни ИЛ-6 свыше 107 пг/мл, определяемые на 3 сутки после острого отравления нейролептиками, позволяют прогнозировать развитие тяжелого сепсиса у данной категории больных. Повышение содержания ИЛ-6 выше 164 пг/мл на 3 сутки после отравления является достоверным признаком последующего летального исхода.

### Литература

1. Санецкий, В.И. Развитие эндогенной интоксикации при острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами / В.И. Санецкий [и др.] // Острые отравления и эндогенные интоксикации : материалы научно-практической конф. – Екатеринбург, 1998. – С. 160–162.
2. Климина, М.В. Изменения некоторых показателей системы гемостаза при острых тяжелых отравлениях ядами нейротропного действия : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Климина. – СПб., 2001. – 19 с.
3. Багненко, С.Ф. Влияние смешанной гипоксии на развитие синдрома системного воспалительного ответа при сочетанной травме и острых отравлениях / С.Ф. Багненко [и др.] // Скорая мед. помощь. – 2012. – № 3. – С. 51–56.
4. Шилов, В.В. Применение препарата на основе аминотетрациклиновой кислоты у больных с тяжелыми острыми отравлениями нейролептиками, сопровождающимися гиперпротеоли-

- зом / В.В. Шилов [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 1 (46). – С. 52–56.
5. *Калмансон, М.Л.* Гипоксия и ее коррекция у больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / М.Л. Калмансон. – СПб., 2001. – 40 с.
6. *Батоциренов, Б.В.* Патогенетические основы интенсивной терапии неспецифических поражений в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами : автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук / Б.В. Батоциренов. – СПб., 2002. – 39 с.
7. *Струкова, С. М.* Гуморальные гомеостатические системы при воспалении / С.М.Струкова [и др.] // Воспаление : руководство для врачей / под ред. В. В. Серова и В. С. Паукова. – М. : Медицина, 1995. – С. 52–80.
8. *Кузник, Б. И.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков – М. : Медицина, 1989. – 320 с.
9. *Teasdale, G.M.* Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale / G.M. Teasdale, V. Jennett // Lancet. – 1974. – Vol. 7872, № 2. – P. 81–84.
10. *Савельев, В.С.* Сепсис в начале XXI века: классификация, клиникодиагностическая концепция и лечение: методические рекомендации / В.С. Савельев [и др.]. – М., 2004. – 124 с.
11. *Малахова, М.Я.* Метод регистрации эндогенной интоксикации: методические рекомендации / М.Я. Малахова. – СПб. : МАПО, 1995. – 33 с.
12. *Haijan-Tilaki, K.O.* A comparison of parametric and approaches to ROC-analysis of quantitative diagnostic tests / К.О. Haijan-Tilaki // Med. Decision Making. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 94–102.
13. *Bone, R.C.* Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) / R.C. Bone // JAMA. – 1992. – Vol. 268, N 24. – P. 3452–3455.
14. *Кетлинский, С.А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
15. *Kishimoto, T.* Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // Arthritis Res. Ther. – 2006. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 2–14.
16. *Назаров, П.Г.* Реактанты острой фазы воспаления // П.Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 423 с.
17. *Баркаган, З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М. : Медицина, 1988. – 528 с.
18. *Баркаган, З.С.* Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови / З.С. Баркаган // Тер. арх. – 1989. – № 5. – С. 104–110.
19. *Ананьченко, В.Г.* О токсической коагулопатии при острых отравлениях / В.Г. Ананьченко В.Г. [и др.] // Особенности реанимации при острых отравлениях. – Иркутск, 1975. – С. 29–32.
20. *Зильбер, А.П.* Коагулопатия при отравлениях / А.П.Зильбер, Р.М.Элькина, М.Г.Фулиди // Особенности реанимации при острых отравлениях. – Иркутск, 1975. – С. 33–35.
21. *Hubbich, A.* Multicentre evaluation of Tina-quant U D-dimer, a latex based reagent for BM/Hitachi system / A.Hubbich [et al.] // Klin. Lab. – 1995. – Vol. 41. – P. 383–386.
22. *Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство в 2 т.* / под ред. проф. В.В. Долгова, проф. В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013. – Т. 1. – 928 с.
23. *Малахова, М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – № 4. – С. 3–14.

*В.А. Лукин*

*Тел.: 8-950-001-80-60*

*e-mail: Vadim.Lukin@mail.ru*

**ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПРОДУКЦИЮ ИЛ-4 И IGE АКТИВИРОВАННЫМИ АЛЛЕРГЕНОМ ЛИМФОЦИТАМИ***А.А. Айзенштадт<sup>1,2</sup>, О.В. Супильникова<sup>1,2</sup>, А.Б. Смолянинов<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург, Россия**MESENCHYMAL STEM CELLS INFLUENCE ON IL4 AND IGE PRODUCTION BY ALLERGEN ACTIVATED LYMPHOCYTES***A.A. Ayzenshtadt<sup>1,2</sup>, O.V. Supilnikova<sup>1,2</sup>, A.B. Smolyaninov<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> «Stem cell Bank Pokrovsky» Ltd, Saint-Petersburg, Russia

© А.А. Айзенштадт, О.В. Супильникова, А.Б. Смолянинов, 2014

Известно, что мезенхимные стволовые клетки способны подавлять функциональную активность Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров. Эти свойства позволяют рассматривать мезенхимные стволовые клетки в качестве возможного средства клеточной терапии иммунопатологических состояний, в том числе аллергических реакций. Характер действия мезенхимных стволовых клеток на лимфоидные клетки, участвующие в аллергических реакциях, остается мало изученным. Мезенхимные стволовые клетки могут быть получены из костного мозга, жировой ткани, пупочного канатика и других тканей. Иммуномодулирующие свойства клеток, полученных из разных источников, могут отличаться. Задача работы состояла в определении влияния аллогенных мезенхимных стволовых клеток, полученных из различных источников, на секрецию ИЛ-4 и эффекторной молекулы аллергических реакций – IgE лимфоцитами, стимулированными аллергенами. В работе были использованы культуры мезенхимных стволовых клеток, полученных из пупочного канатика, костного мозга и жировой ткани доноров. Лимфоциты получали из крови пациентов (16 человек) с аллергией на пищевые, бытовые, лекарственные и растительные аллергены. Лимфоциты инкубировали с аллергенами в присутствии мезенхимных стволовых клеток. Содержание IgE и ИЛ-4 в культуральной среде определяли методом иммуноферментного анализа.

Мезенхимные стволовые клетки оказывали блокирующее действие на выработку ИЛ-4 и IgE лимфоцитами пациентов, стимулированными аллергенами. Отсутствие различий между культурами интактных лимфоцитов и лимфоцитов, стимулированных аллергенами в присутствии мезенхимных стволовых клеток, по уровню секреции ИЛ-4 и IgE, может свидетельствовать о супрессии эффекторного звена аллергических реакций мезенхимными стволовыми клетками.

**Ключевые слова:** мезенхимные стволовые клетки, интерлейкин 4, IgE, аллергии.

The ability of mesenchymal stem cells to suppress functionality of T and B lymphocytes, dendritic cells and natural killers is well known. These properties allow considering the mesenchymal stem cells as possible source for cell therapy of immunological diseases, including allergy.

It still remains not enough studied, how mesenchymal stem cells influence lymphoid cells involved in allergic reactions. Mesenchymal stem cells could be obtained from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord and other tissues. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells from different sources may vary. The goal of study was considering of different sources mesenchymal stem cells influence to IL4 and IgE production.

We investigate mesenchymal stem cells cultures obtained from donors umbilical cord, bone marrow and adipose tissue. Lymphocytes were obtained from donors (16 people) allergic to food, household, medicinal and floral allergens.

Lymphocytes were incubated with allergens and mesenchymal stem cells during 24 hours. IgE and IL-4 content in culture media was measured by ELISA.

Mesenchymal stem cells blocked IL4 and IgE production by allergen activated lymphocytes. Absence of difference between levels of IL-4 and IgE secretion in the cultures of intact lymphocytes and allergen stimulated lymphocytes in co-culture with mesenchymal stem cells may indicate suppression of effector part of allergic reactions by mesenchymal stem cells.

**Key words:** mesenchymal stem cells, interleukin 4, IgE, allergy.

## Введение

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) – мультипотентные стволовые клетки, способные к самоподдержанию в культуре и дифференцировке в клетки мезенхимного ряда. Впервые МСК были получены из костного мозга А.Я. Фриденштейном с коллегами в 1968 г. [1]. Начиная с 2002–2003 гг., когда были опубликованы первые сообщения о способности МСК ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов [2–4], иммуномодулирующие свойства МСК стали привлекать все большее внимание исследователей. Иммуномодулирующее действие МСК затрагивает почти все компоненты иммунной системы и обеспечивается сложной системой обратных связей. МСК значительно влияют на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, НК и дендритных клеток [5]. Такие свойства делают МСК многообещающими кандидатами для клеточной терапии иммунопатологических состояний [6–8], в том числе аллергических реакций. Согласно данным международного исследования (ISAAC), частота встречаемости аллергических заболеваний у детей в России достигает 20%, во взрослой популяции, по различным оценкам – 10–15%. Характер действия МСК на лимфоидные клетки, участвующие в аллергических реакциях, остается мало изученным. Далек от понимания вопрос о том, как могут воздействовать МСК на клетки, обеспечивающие эффекторное звено развития реакций немедленной гиперчувствительности первого типа. Не ясно, какой эффект оказывают МСК на секрецию Т-клетками-хелперами второго типа цитокинов аллергических реакций (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), а также на продукцию В-лимфоидными клетками IgE-молекулы, запускающей процесс дегрануляции тучных клеток. Большинство имеющихся данных относится к МСК, полученным из костного мозга. С другой стороны, для клинического применения больший интерес могут представлять МСК, выделенные из жировой ткани взрослых людей [9] и из соединительной ткани пупочного канатика [10, 11], поскольку, обладая сходным дифференцировочным потенциалом и иммунофенотипом (CD105, CD90, CD44, CD73, Stro-1, CD166), они отличаются от МСК костного мозга более высокой пролиферативной активностью [12]. Иммуномодулирующие свойства МСК, полученных из разных источников, могут отличаться.

Задачей работы было определение влияния МСК, полученных из различных источников, на продукцию IL-4 и IgE лимфоцитами, стимулированными аллергенами.

## Материалы и методы

### *Получение и культивирование МСК*

В качестве источников МСК использовали образцы костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика, полученные при наличии информированного согласия доноров материала.

Костный мозг (КМ) получали из подвздошной кости здорового донора. Аспират КМ разделяли центрифугированием (400 g, 30 мин) на градиенте фиколла (Биолот, Россия). Фракцию лейкоцитов собирали на границе фаз, промывали раствором фосфатно-солевого буфера (ФСР), после чего вносили в полную питательную среду (Advanced Mesenchymal Stem Cells Media, NuClone, Новая Зеландия) с добавлением 20% заменителя сыворотки (Nuclone, Новая Зеландия) и высевали во флаконы (площадь 75 см<sup>2</sup>, плотность 100 тыс. кл/см<sup>2</sup>). Через 3 дня проводили смену среды для удаления неприкрепившихся клеток.

Образцы подкожной жировой ткани были получены от двух здоровых доноров. Ткань механически измельчали, затем инкубировали при 37°C в 0,2 % растворе коллагеназы (тип I, Sigma-Aldrich, США) в ФСР. Диссоциированные клетки отмывали от фермента центрифугированием (400 G, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100–400 тыс. кл/см<sup>2</sup>. Смену среды проводили через 24 ч.

Пупочные канатики получали при неосложненных родах. Пупочную вену последовательно промывали 0,02% раствором версена и ФСР. Затем вену заполняли 0,1% раствором коллагеназы (смесь коллагеназы I и IV типа, Sigma-Aldrich, США) в том же буфере, канатик клеммировали с двух сторон и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Далее вену промывали раствором ФСР и повторно заполняли раствором коллагеназы и инкубировали в течение 40 мин при 37°C. Полученную взвесь клеток отмывали от фермента центрифугированием (400 g, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100–400 тыс кл/см<sup>2</sup> в полной питательной среде (Advanced Mesenchymal Stem Cells Media, NuClone, Новая Зеландия) с добавлением 20% заменителя сыворотки (Nuclone, Новая Зеландия). Смену среды проводили через 2–5 суток.

По достижении 70–80% конфлюентности монослоя МСК пересеивали при плотности

5000 кл/см<sup>2</sup> и культивировали в полной питательной среде с 10 % заменителя сыворотки.

В экспериментах использовали культуры МСК 3–4 пассажей, находившиеся в фазе логарифмического роста (50–70% конfluenceности).

#### *Получение и активация клеток мононуклеарной фракции.*

Лимфоциты получали из крови пациентов, имеющих IgE-опосредованную гиперчувствительность немедленного типа на известные аллергены. Всего в исследовании участвовало 16 доноров, у 4 из которых имеется пищевая моноаллергия, у 3 – аллергическая реакция развивается на лекарственные аллергены, у 5 – на аллергены растительного происхождения (пыльца растений) и у 4 – на бытовые аллергены (шерсть и эпителий домашних животных, пыль).

Фракцию мононуклеарных клеток выделяли на градиенте фикола (Биолот, Россия) согласно принятым методикам. Клетки суспендировали в концентрации 5 млн/мл в ростовой среде RPMI с 10% фетальной бычьей сыворотки. К суспензии клеток добавляли раствор соответствующего аллергена в концентрации указанной производителем, после чего в течение 30 минут вносили в лунки 6-луночного планшета, содержащего культуру МСК в состоянии 50–70% конfluenceности.

#### *Сокультивирование МСК и стимулированных аллергенами лимфоцитов*

Для опытов по сокультивированию МСК рассеивали в ячейки 6-луночного планшета по 30 тыс кл/см<sup>2</sup>. Через сутки в те же ячейки вносили лимфоциты, выделенные из крови пациентов с аллергическими реакциями, в равном численном соотношении с МСК.

Сокультивирование проводили в течение 3 суток в среде RPMI с добавлением 10% сыворотки эмбрионов коров (Nucleon, Новая Зеландия). Контролем служили нестимулированные лимфоциты тех же пациентов, а также лимфоциты, стимулированные аллергеном в отсутствие МСК. Все эксперименты были поставлены в 3–5 повторностях.

#### *Иммуноферментный анализ*

Определение концентрации IgE и цитокина IL-4 в культуральной жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного

анализа (ИФА). Для этого по окончании сокультивирования МСК и лимфоцитов отбирали супернатант, отмечали его объем и количество клеток. Собственно для анализа использовали 100 мкл. Постановку реакции проводили с помощью коммерческих наборов (Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя. Измерение оптической плотности производили на планшетном спектрофотометре Anthos 2020 или Мультискан FC. Интерпретацию результатов проводили по инструкции производителя наборов. Для качественного определения рассчитывали значение критической оптической плотности (границы между положительным и отрицательным результатами) по формуле, указанной в инструкции. Для количественного определения концентрации строили калибровочную кривую согласно инструкции. При определении конечных результатов вносили поправку на количество клеток и объем пробы.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы Microsoft Excel. Для каждой выборки определяли ошибку среднего по формуле  $M = \sigma / \sqrt{n}$ . Сравнение различных групп с контролем проводили с использованием критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали значение  $p$  меньше 0,05.

#### **Результаты и их обсуждение**

##### ***Содержание IL-4 в культуральной жидкости смешанной культуры активированных аллергенами лимфоцитов и МСК***

Присутствие МСК при инкубации лейкоцитов с аллергеном влияло на содержание IL-4 в культуральной жидкости в экспериментах с лимфоцитами 14 доноров из 16. Для двух доноров не было показано статистически значимых отличий между лимфоцитами интактными и стимулированными аллергеном, а также в варианте сокультивирования с МСК. Ниже приведены усредненные данные по экспериментам с лимфоцитами 14 доноров. При культивировании лимфоцитов в присутствии аллергена (положительный контроль) наблюдали статистически значимое увеличение содержания IL-4 в супернатанте по сравнению с интактными лимфоцитами (контроль). В смешанной культуре МСК с лимфоцитами при добавлении аллергена данного эффекта не наблюдали, уровень IL-4 достоверно не отличался от показателей в контроле. Таким образом, МСК предотвращали увеличение концентрации IL-4 при стимулировании лимфоцитов аллергеном. МСК, полу-

ченные из различных источников, оказывали сходное по уровню супрессивное действие на продукцию IL-4.

### **Содержание IgE в культуральной жидкости смешанной культуры активированных аллергенами лимфоцитов и МСК**

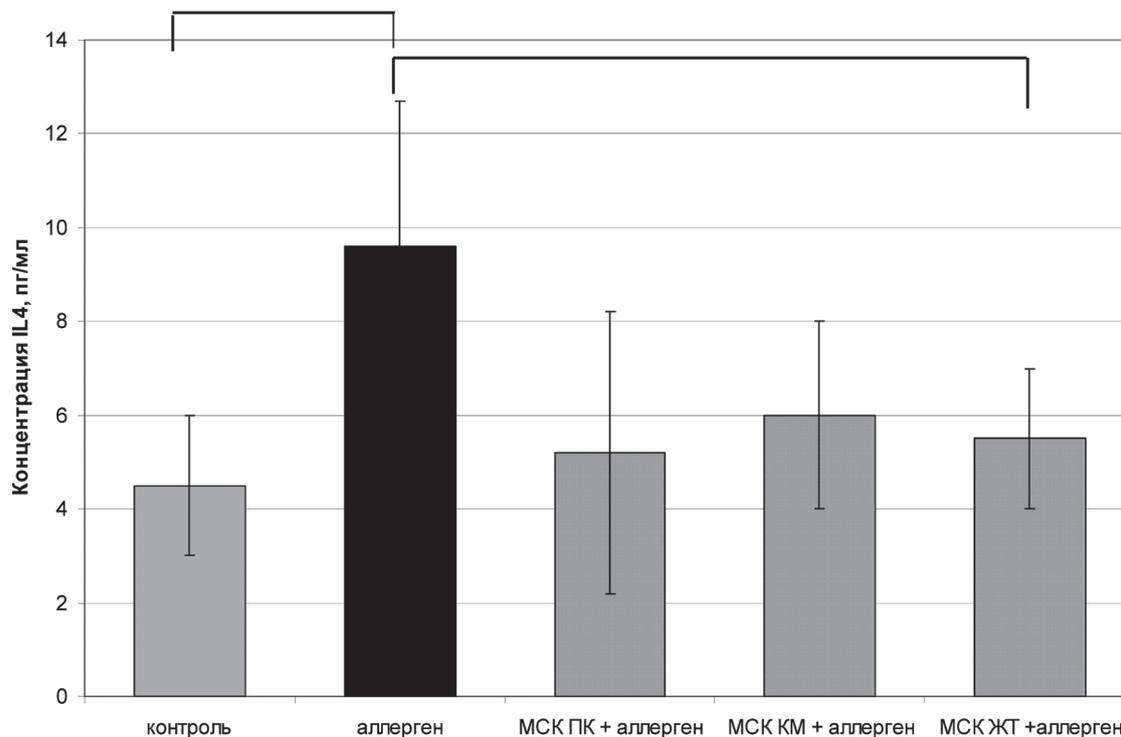
Культивирование лимфоцитов донора в течение 3-х дней в присутствии аллергена, соответствующего анамнезу данного донора, приводило к значительному повышению концентрации IgE по сравнению с культурой интактных лимфоцитов того же донора. Описанная реакция наблюдалась при культивировании клеток всех 16 доноров. В случае смешанной культуры лимфоцитов с МСК не происходило повышения содержания IgE в присутствии аллергена. Таким образом, можно заключить, что сокультивирование с МСК вызывало блокирование выработки IgE в ответ на стимуляцию лимфоцитов аллергеном. Описанное выше влияние МСК было сходным для всех культур МСК независимо от их источника.

Таким образом, в данной работе было показано блокирующее действие МСК на выработку IL-4 и IgE стимулированными аллергенами

лимфоцитами пациентов, страдающих аллергическими реакциями.

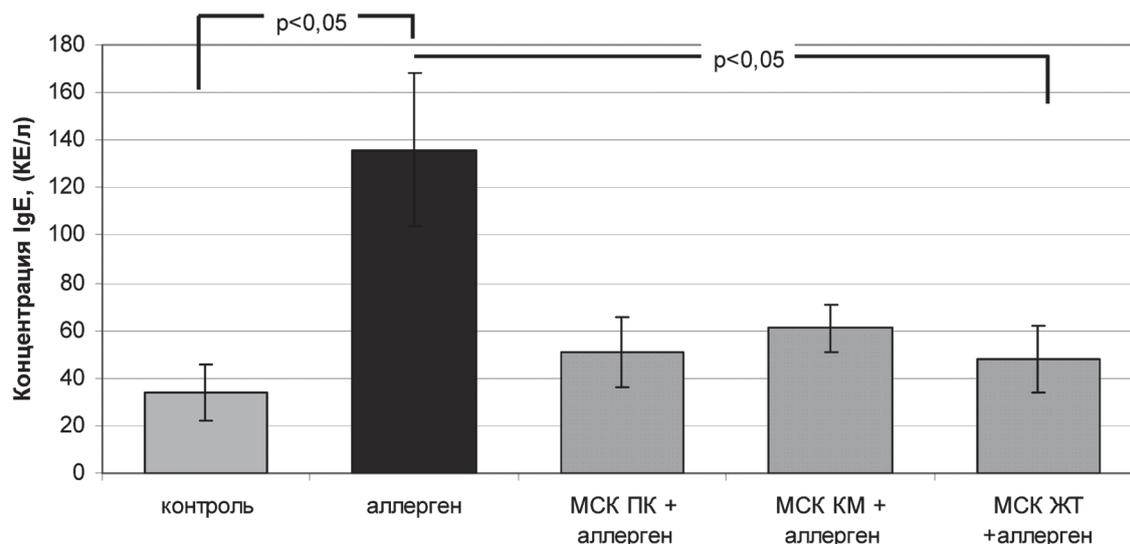
IL-4 является одним из ключевых цитокинов в реализации аллергических реакций. Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т и В-лимфоцитов, определяет дифференцировку Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа и повышает продукцию IgE. IL-4 стимулирует созревание тучных клеток и влияет на процесс эозинофильного воспаления. Таким образом, IL-4 действует на проксимальном и критическом участке реализации аллергических реакций. Снижение содержания IL-4 в сыворотке крови пациентов может указывать на ослабление проявлений аллергических заболеваний [13]. Учитывая важную роль IL-4 в регуляции аллергических реакций, можно ожидать снижение интенсивности протекания аллергических реакций под действием МСК.

IgE – класс иммуноглобулинов человека – обуславливает реализацию аллергических реакций немедленного типа (или IgE-зависимые реакции). IgE является основной эффекторной молекулой и основным маркером аллергических реакций. Снижение уровня IgE является прямым свидетельством торможения аллергической реакции под влиянием МСК в модели *in vitro*.



**Рис. 1.** Изменение содержания IL-4 в культуральной жидкости при сокультивировании лимфоцитов с МСК в присутствии аллергена: контроль – интактные лимфоциты, аллерген – лимфоциты, стимулированные аллергеном; МСК ПК – смешанная культура лимфоцитов и МСК пупочного канатика; МСК КМ – смешанная культура лимфоцитов и МСК костного мозга; МСК ЖТ – смешанная культура лимфоцитов и МСК жировой ткани.

На графике отложена ошибка среднего



**Рис. 2.** Изменение содержания IgE в культуральной жидкости при сокультивировании с МСК в присутствии аллергена: контроль – интактные лимфоциты, аллерген – лимфоциты, стимулированные аллергеном; МСК ПК – смешанная культура лимфоцитов и МСК пупочного канатика; МСК КМ – смешанная культура лимфоцитов и МСК костного мозга; МСК ЖТ – смешанная культура лимфоцитов и МСК жировой ткани.

На графике отложена ошибка среднего

Отсутствие значимых различий в уровне ИЛ-4 и IgE между культурами интактных лимфоцитов и лимфоцитов, стимулированных аллергенами в присутствии МСК, может свидетельствовать о блокировании эффекторного звена аллергических реакций по действием МСК. Данное утверждение справедливо для всех проанализированных культур МСК, полученных из различных источников: пупочный канатик, костный мозг и жировая ткань.

### Литература

1. *Friedenstein, A.J.* Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues / A.J. Friedenstein [et al.] // *Transplantation*. – 1968. – Vol. 6. – P. 230–247.
2. *Bartholomew, A.* Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo / A. Bartholomew [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30. – P. 42–48.
3. *Di Nicola, M.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli / M. Di Nicola [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99(10). – P. 3838–3843.
4. *Le Blanc, K.* Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex / K. Le Blanc [et al.] // *Scand J. Immunol.* – 2003. – Vol. 57. – P. 11–20.
5. *English, K.* Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation / K. English // *Immunol Cell Biol.* – 2013. – Vol. 91(1). – P. 19–26.
6. *Кругляков, П.В.* Мезенхимные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма / П.В. Кругляков [и др.] // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. – 2006. – № 1. – С. 36–41.
7. *Stagg, J.* Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation / J. Stagg, J. Galipeau // *Curr. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 13(5). – P. 856–867.
8. *Uccelli, A.* Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 2566–2573.
9. *Zimmerlin, L.* Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue / Zimmerlin L. [et al.] // *Cytometry Part A*. – 2010. – Vol. 77. – P. 22–30.
10. *Romanov, Y.A.* Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord / Y.A. Romanov, V.A. Svintsitskaya, V.N. Smirnov // *Stem Cells*. – 2003. – Vol. 21. – P. 105–110.
11. *Sarugaser, R.* Human umbilical cord perivascular (HUCPV) cells: a source of mesenchymal progenitors / R. Sarugaser [et al.] // *Stem Cells*. – 2005. – Vol. 23. – P. 220–229.

12. *Kern, S.* Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue / S. Kern [et al.] // *Stem Cells*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1294–1301.

13. *Steinke, J.W.* Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists / J.W. Steinke, L. Borish // *Respir Res*. – 2001. – Vol. 2. – P. 66–70.

---

*А.А. Айзенштадт*  
*Тел.: +7-921-774-15-47*  
*e-mail: aizendt@gmail.com*

## ДЛИНА ТЕЛОМЕР ХРОМОСОМ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

А.Б. Смолянинов<sup>1,2</sup>, Ф.П. Романюк<sup>1</sup>, Н.Д. Саймуродова<sup>1</sup>, И.А. Пирожков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Россия

## CHROMOSOME TELOMERE LENGTH IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN DIFFERENT AGE GROUPS

A.B. Smolyaninov<sup>1,2</sup>, F.P. Romanyuk<sup>1</sup>, N.D. Saimurodova<sup>1</sup>, I.A. Pirozhkov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Stem cell bank «Pokrovsky», Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Теломеры укорачиваются при повторяющемся делении клеток. Их длина является показателем старения клеток. Хроническая активация иммунной системы и длительная тяжелая бактериальная инфекция при муковисцидозе у детей затрагивает все клеточные структуры. Поэтому в работе исследовали длину теломер хромосом у детей с муковисцидозом в трех возрастных группах. Длина теломер хромосом оценивалась методом проточной цитофлуориметрии. В результате проведенных исследований было обнаружено, что у детей с муковисцидозом в возрастной группе от 3 до 12 лет отмечалась меньшая длина теломер хромосом (0,8 тыс. п.н.,  $p < 0,05$ ), по сравнению с детьми в возрастной группе от 13 до 17 лет.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, длина теломер хромосом.

Telomeres shorten during cell division. Their length is the marker of cell senescence. Chronic activation of the immune system and prolonged severe bacterial infection in cystic fibrosis in children affects all cellular structures. Therefore telomeres length in children with cystic fibrosis was investigated in three age groups. Chromosome telomere length was estimated by flow cytometry method. The research had showed that shorter telomeres length was in children with cystic fibrosis in age group from 3 to 12 years (0.8 thousand b.p.,  $p < 0,05$ ) versus age group from 13 to 17 years.

**Key words:** cystic fibrosis, children, chromosome telomere length.

### Введение

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), характеризующееся клиническим полиморфизмом [1, 2]. Заболевание по-прежнему сохраняет свою высокую медико-социальную значимость, что связано с низкой продолжительностью жизни больных, ранней инвалидизацией, проблемами своевременной диагностики заболевания, необходимостью постоянного диспансерного наблюдения и с трудностями в его лечении [1, 2].

Теломеры – это специализированные структуры на концах хромосом эукариот. Теломеры выполняют защитную функцию, наподобие «шапочки» на концах хромосом, предотвращая распознавание механизмами репарации ДНК концов хромосом как разрывов двухцепочечной структуры. Эта «шапочка» защищает хромосомы от разрушения и блокирует рекомбинацию

и слияние концов хромосом. Теломеры состоят из гексамерных нуклеотидных последовательностей (у человека – TTAGGG), повторяющихся от сотен до тысяч раз на каждом концевом участке хромосомы и комплекса белков. Хромосома имеет два теломера. Длина ДНК в теломерах хромосом человека варьирует и в клетках зародышевой линии составляет 10000–15000 п.н. После каждого цикла репликации ДНК последовательность теломер укорачивается на 50–150 п.н. [3, 4]. Теломеры укорачиваются при повторяющемся делении клеток. Их длина является показателем старения клеток. Длина теломер как маркер возрастных изменений и рисков развития болезней на клеточном уровне организма человека постоянно обновляется. Однако со временем клетки утрачивают способность к самовоспроизведению. Это явление получило название «лимит Хейфлика». Для большинства человеческих клеток предел Хейфлика составляет около 50 делений.

В настоящее время феномен «лимит Хейфлика» связывают с укорочением теломер при каждом клеточном делении [5]. Оказалось, что при каждом делении концевые участки хромосом воспроизводятся не до конца, и новые клетки содержат хромосомы с теломерами меньшей длины. Укорочение длины теломер с возрастом влияет на функциональную активность клетки, повышает риск развития различных патологий и в конечном итоге, при достижении критической величины, может привести либо к гибели клетки (через процессы самоликвидации – апоптоз), либо к переходу в так называемое «состояние ареста» с прекращением способности к росту и размножению клетки. В зависимости от ткани средняя длина теломерных участков составляет 10–20 п.н. [5] (рис. 2). Однако важно не столько среднее значение длины всех теломер, сколько количество хромосом с критически короткими теломерами [4, 6]. Соответственно, укорочение теломер хромосом и наличие патологии иммунной системы приводят к ускоренному старению клеток, а также к предрасположенности к инфекциям или заболеваниям иммунопатологической природы и в конечном счете влияют на продолжительность жизни [7, 8, 11].

Доказано, что при иммунопатологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [4, 10], системная красная волчанка [12], атопический дерматит и псориаз, происходит быстрое укорочение теломер в клетках периферической крови. [5, 13]. Такое укорочение теломер связывают с повышенной пролиферативной активностью и клеточным обновлением иммунокомпетентных клеток в результате хронического воспаления. Это в свою очередь способствует раннему старению всей иммунной системы и нарушением иммунорегуляторных реакций организма [4, 5, 14].

Муковисцидоз – полиорганное заболевание, при котором поражаются не только органы дыхания, но и желудочно-кишечный тракт, эндокринная система с развитием органических необратимых изменений в паренхиме органов. Полиорганное поражение и тяжелая бактериальная легочная инфекция при муковисцидозе формируют патологический тип иммунного ответа организма, наблюдаются дегенерации иммунных и других клеток [3], а также нарушения их жизненного цикла.

**Целью работы** было исследование длины теломер хромосом у детей с муковисцидозом в различных возрастных группах для оценки про-

гноза течения заболевания и продолжительности жизни детей.

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 30 детей: 15 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 3 до 17 лет, страдающих муковисцидозом (мутация delta F508) и находившихся на лечении в детской городской больнице Святой Ольги (г. Санкт-Петербург) в течение 2011–2012 гг. У обследуемых детей была диагностирована смешанная (легочно-кишечная) форма – 27 человек (90%), преимущественно кишечная форма заболевания – у 2 детей (7%), легочная форма – у 1 ребенка (3%). Заболевание чаще всего начиналось в период новорожденности у 53% наблюдаемых детей, на первом году жизни – у 35% больных, после года – у 12% исследованных. Для оценки степени тяжести течения заболевания была использована шкала Швахмана – Кульчинского, согласно которой 21 (70%) больной ребенок имел среднетяжелое течение (средний показатель был – 55 баллов) и 9 (30%) больных тяжелое течение (средний показатель – 40 баллов). Дети были распределены на три возрастные группы: первую группу составили дети (n = 10) в возрасте от 3 до 7 лет, 2-я группа (n = 10) – от 8 до 12 лет, 3-я группа (n = 10) – от 13 до 17 лет. При обследовании детей родители подписывали информированное согласие.

### **Измерение длины теломер хромосом методом проточной цитофлуориметрии (Flow-FISH)**

Анализ проводили с использованием набора DAKO Telomere PNA Kit/FITC for Flow Cytometry (DAKO, Дания) согласно инструкции. В качестве внешнего контроля использовали специальную клеточную линию Т-лимфобластной лейкемии 1301 (HPA Culture Collections, Великобритания), которая характеризуется стабильной длиной теломер (Hultdin, 1998). Данную культуру поддерживали в среде RPMI с добавлением 10% бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин и пенициллин/стрептомицин 100 мкг/мл (HyClone, США).

Клетки исследуемого образца и контрольной линии 1301 выравнивали по количеству после отмывки в PBS с добавлением 0,1% BSA. Одну часть образца и 1301 ресуспензировали в 300 мкл гибридационного раствора с пептидо-нуклеиновым зондом, меченным флуорохромом FITC и комплементарным теломерной последовательности ДНК, другую – без зонда.

Далее проводили денатурацию ДНК при +82°C в течение 10 мин и гибридизацию в течение 12 часов при комнатной температуре в темноте. Затем дважды осуществляли отмывку клеток с инкубацией в отмывочном буфере ДАКО при +40°C в течение 10 мин. На следующем этапе клетки ресуспендировали в растворе ДАКО для окраски ДНК (буфер, содержащий пропидиум йодид и РНК-азу А) и выдерживали в течение 30 мин при +37°C в темноте.

Образцы периферической крови хранились при комнатной температуре и анализировались в течение 24–48 часов.

**Оборудование:** проточный цитометр FC500 (Beckman Coulter, США) с программным обеспечением СХР; анализатор жизнеспособности клеток Vi-CELL™ (Beckman Coulter, США); электронные дозаторы на 20 мкл, 100 мкл, 1 000 мкл, 5000 мкл и штатив для дозаторов (Biohit, Финляндия); контейнеры для жидких биологических отходов и твердых отходов; таймер; мешалка типа Вортекс; твердотельный термостат Bio RDB-120 (Biosan); микроцентрифуга 500 x g.

**Реактивы:** Набор Telomtr PNA Kit\FITC for Flow Cytometry (Dako, Дания) на 20 тестов, состоял из следующих реагентов: Vial 1 – буфер для гибридизации без зонда (Hybridization Solution-Vial1) – флакон на 12 мл, готовый к использованию, содержит 70% формамид; Vial 2 – буфер для гибридизации с зондом Telomtr PNA Kit\FITC (Telomtr PNA Kit\FITC in hybridization solution-Vial 2) флакон на 12 мл, готовый к использованию, содержит 70% формамид; Vial 3 – отмывочный буфер (Wash Solution) флакон на 20 мл, перед использованием требуется 10-кратное разведение в дистиллированной воде. Vial 4 – ресуспензионный буфер для окрашивания ДНК (DNA-staining Solution), флакон на 4 мл, для использования требуется 10-кратное разведение в дистиллированной воде. Содержит пропидиум йодид и РНКазу А. Реактивы хранятся при температуре +2...+8°C.

**День 1. Подготовка.** Предварительно нагревается термостат до +82°C. 1,5 мл клеточной суспензии контрольной линии 1301 промывается, анализируемые и контрольные клетки разводятся в PBS – с 0,1% BSA и подсчитываются клетки с помощью анализаторов жизнеспособности клеток Vi-CELL™ (Beckman Coulter, США) с использованием протоколов для подсчета лимфоцитов и клеток линии 1301. Помещаются по  $2 \times 10^6$  анализируемых клеток в 2 разных эппендорфа, маркированных: номер

пробы-контроль и номер пробы-зонд. Помещаются по  $2 \times 10^6$  контрольных клеток в 2 разных эппендорфа, маркированных: 1301-контроль и 1301-зонд и добавляются во все пробирки PBSO, 1% BSA до 0,5 мл. Клеточная суспензия центрифугируется на скорости 500 g в течение 5 минут и сливается супернатант. **Денатурация:** добавляется в пробирки маркированные под контроль по 300 мкл Vial 1 (буфер для гибридизации без зонда). Инкубируются пробирки при +82°C в термостате в течение 10 мин. **Гибридизация:** после этого перемешиваются образцы на вортексе и инкубируются 2 часа или ставятся на 12 часов при комнатной температуре в темном месте для гибридизации.

**День 2. Отмывка.** Предварительно нагревается термостат до +40°C, добавляется в пробирки с клетками по 1мл отмывочного буфера (Vial 3 разведенного в 10 раз) и инкубируется в течение 10 мин, затем клеточная суспензия центрифугируется на скорости 500 g в течение 5 мин.

**Окраска ДНК:** Добавляется в пробирки с клетками по 500 мкл ресуспензионного буфера для окрашивания ДНК (Vial 4 разведенного в 10 раз). Клетки переносятся в стандартные 12x75 полистироловые пробирки для проточного цитометра и инкубируются при температуре +37°C в темноте в течение 30 мин.

### Анализ образцов

Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FC500 (Beckman Coulter, США) с длиной лазерной волны 488 нм. Для выделения клеток на стадии клеточного цикла  $G_0/G_1$  использовали логарифмическую шкалу FL3. Относительную длину теломер (ОДТ) образца в процентах от длины теломер контрольной линии 1301 с учетом их тетраплоидности высчитывали следующим образом:

$$\text{ОДТ} = (\Pi - A)_{\text{образец}} \times (2 \times 100) / (\Pi - A)_{1301},$$

где  $(\Pi - A)$  – разница между средней интенсивностью флуоресценции по FL1 пробы с зондом и без зонда (автофлуоресценция) [15, 16].

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась в программе STATISTICA 6.0, StatSoft, Inc. Использовались методы непараметрической статистики критериев Манна – Уитни (U-статистика), медианного хи-квадрат, критерия и модуля ANOVA. Для расчета статистической взаимосвязи изменений рядов переменных был использован коэффициент ранговой

корреляции Спирмена, так как данный метод не требует нормальности распределения и может применяться как к количественным, так и к порядковым признакам. Статистически значимыми результаты считались при  $p < 0,05$  [17].

### Результаты и их обсуждение

Результаты определения длины теломер хромосом у детей с муковисцидозом, представленные в таблице 1, показывают, что укорочение теломер хромосом среди детей муковисцидозом уменьшается с возрастом. У больных детей с муковисцидозом достоверные различия длины теломер хромосом отмечаются в возрастных группах 3–7 лет и 8–12 лет.

Длина теломер хромосом представлена в тысячах пар нуклеотидов, в формате среднее  $\pm$  стандартная ошибка.

Зависимость величины длины теломер хромосом клеток R1301 от возраста у детей, больных муковисцидозом, не линейна (имеет параболический характер) и описывается регрессионным выражением:

$$R1301, \text{ т. п. н.} = 364,6 - 0,048 \times (\text{возраст, годы})^2 \\ R^2 = 0,37; F = 13,20; p < 0,002.$$

Снижение длины теломер хромосом клеток R1301 у детей, больных муковисцидозом, составляет в среднем 0,95 т.п.н. за 1 год жизни (на

интервале от 3 до 17 лет). Прогрессирующее с возрастом снижение длины теломер клеток R1301 представлено на рис. 1.

Оценка длины теломер хромосом становится всё более используемым методом в последние годы. Поскольку хроническая гиперреактивность иммунной системы и длительная тяжелая бактериальная инфекция при муковисцидозе у детей затрагивает все клеточные структуры, была исследована длина теломер хромосом для выбора групп детей, которым необходима регенеративная терапия при этом заболевании. Длина теломер хромосом является показателем уровня повреждения иммунной системы и косвенно свидетельствует о степени истощения компенсаторных гомеостатических процессов. В нашем исследовании установлено, что с возрастом у детей с муковисцидозом укорочение теломер хромосом происходит более интенсивно, по сравнению со средними значениями длины теломер. Так, показано, что в возрасте около 5 лет происходит стабилизация длины теломер на уровне 10000–12000 п.н., далее эта величина остаётся неизменной до 25-летнего возраста (см. рис. 3). Во всех исследуемых возрастных группах детей, больных муковисцидозом, отмечалось резко уменьшение длины теломер до значения около 8000 п.н. Данные исследования продемонстрированы на рисунке 1.

Таблица 1

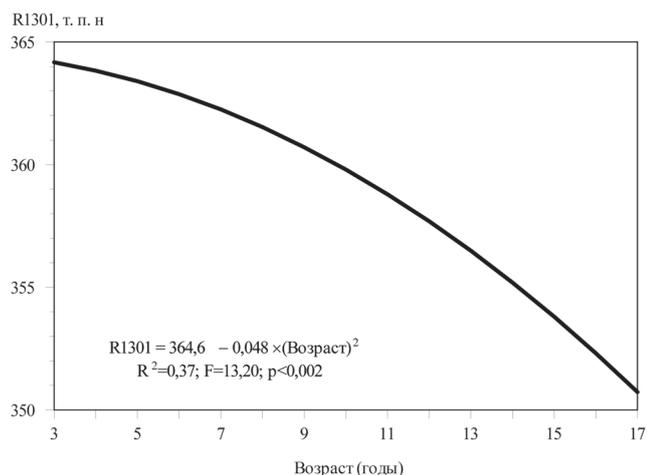
### Показатели длины теломер хромосом у детей больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Показатель	Возраст, годы			Н	р	F	P
	3–7	8–12	13–17				
Концентрация, т.п.н.	4,45 $\pm$ 0,64	1,79 $\pm$ 0,38	2,57 $\pm$ 0,27	9,72	0,007	9,67	0,001
FL1, т.п.н.	10,88 $\pm$ 2,27	13,46 $\pm$ 0,42	15,20 $\pm$ 0,51	4,79	0,091	3,41	0,05
R1301, т.п.н.	357,28 $\pm$ 2,72	360,07 $\pm$ 0,57	346,21 $\pm$ 2,03	10,61	0,005	17,05	0,001
Длина теломер, т.п.н.	8,18 $\pm$ 0,66	8,01 $\pm$ 0,21	8,39 $\pm$ 0,11	2,95	0,22	0,21	0,81

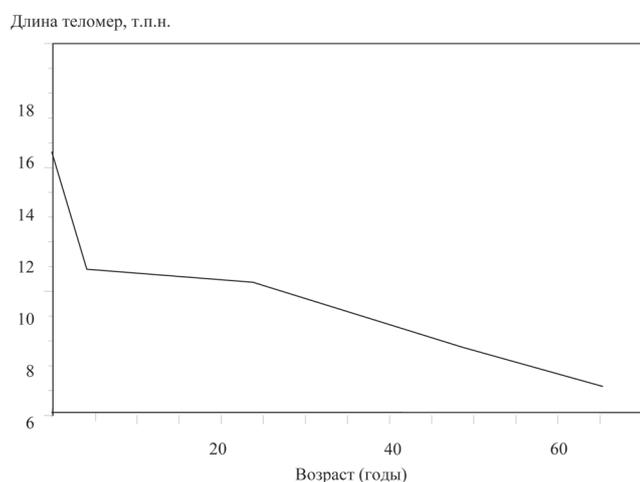
Таблица 2

### Зависимость показателей длины теломер хромосом от возраста у больных муковисцидозом

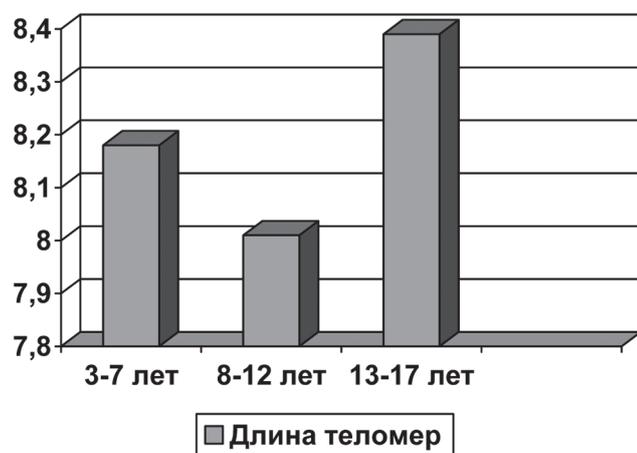
Показатель	Возраст, годы			r	p	rs	p
	3–7	8–12	13–17				
Концентрация, т.п.н.	4,45 $\pm$ 0,64	1,79 $\pm$ 0,38	2,57 $\pm$ 0,27	-0,43	0,058	-0,20	0,39
FL1, т.п.н.	10,88 $\pm$ 2,27	13,46 $\pm$ 0,42	15,20 $\pm$ 0,51	0,40	0,061	0,30	0,17
R1301, т.п.н.	357,28 $\pm$ 2,72	360,07 $\pm$ 0,57	346,21 $\pm$ 2,03	-0,55	0,008	-0,60	0,003
Длина теломер, т.п.н.	8,18 $\pm$ 0,66	8,01 $\pm$ 0,21	8,39 $\pm$ 0,11	-0,06	0,73	-0,14	0,46



**Рис. 1.** Зависимость величины длины теломер хромосом клеток R1301 от возраста детей больных муковисцидозом



**Рис. 2.** Изменение длины теломер хромосом с возрастом у здоровых детей [18]



**Рис. 3.** Длина теломер хромосом у детей с муковисцидозом в различных возрастных группах

Оказалось, что в возрасте 3–12 лет у детей со смешанной формой муковисцидоза достоверно отмечается укорочение теломер хромосом ( $p<0,05$ ) по сравнению с нормой у детей этих же возрастных групп. Следует предположить наличие прямой связи между тяжестью поражения иммунной системы и клинической формой заболевания, а также тяжестью течения муковисцидоза. Результаты проведенного исследования могут служить важным прогностическим показателем продолжительности жизни для данных пациентов.

Таким образом, дальнейшее изучение длины теломер хромосом при муковисцидозе у детей позволит разработать современные подходы к совершенствованию лечения таких больных, в частности для применения регенеративной терапии с использованием мононуклеарной фракции пуповинной крови [8, 9]. По состоянию длины теломер хромосом врач может оценить прогноз течения и исход заболевания, а также проанализировать эффективность проводимого лечения.

### Выводы

1. В результате исследования обнаружено статистически значимое уменьшение длины теломер у детей с муковисцидозом в возрастных группах 3–7 лет, 8–12 лет, 13–17 лет по сравнению со средними значениями в данных возрастных группах.

2. С возрастом длина теломер хромосом у детей больных муковисцидозом резко уменьшается.

3. Измерение длины теломер у детей с муковисцидозом может служить важным прогностическим показателем течения заболевания и продолжительности жизни таких детей.

4. Исследования длины теломер у пациентов с муковисцидозом создадут предпосылки для появления новых методов диагностики и лечения заболевания, в частности данный метод может найти применение при регенеративной терапии муковисцидоза.

### Литература

1. Капранов, Н.И. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения больных муковисцидозом в РФ / Н.И. Капранов // Муковисцидоз у взрослых и детей : материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу. – М., 2009. – С. 7–13.

2. *Сергиенко, Д.Ф.* Особенности клинического течения и механизмы иммунной регуляции у детей с муковисцидозом (монография) // Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов. – Астрахань: Изд-во АГМА, 2010. – С. 139.
3. *Кондратьева, Е.И.* Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е.И. Кондратьева [и др.] // *Лечащий врач.* – 2008. – № 2. – С. 78–80.
4. *Борисов, В.И.* Особенности изменения средней длины теломер в лимфоцитах у больных бронхиальной астмой / В.И. Борисов [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2009. – Т. 11., № 6. – С. 523–530.
5. *Борисов, В.И.* Укорочение длины теломер хромосом моноцитов при ревматоидном артрите / В.И. Борисов, В.С. Кожевников, В.В. Сеньюков // *Мед. иммунология.* – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 87–90.
6. *Hemann, M.T.* The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability / M.T. Hemann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 107, №1. – P. 67–77.
7. *Hohensinner, P.J.* Telomere dysfunction, autoimmune diseases and aging / P.J. Hohensinner [и др.] // *Aging Dis.* – 2011. – Vol. 2, №6. – P. 524–537.
8. *Selleri, S.* In vivo T-cell dynamics during immune reconstitution after hematopoietic stem cell gene therapy in adenosine deaminase severe combined immune deficiency / S. Selleri [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. 1368–1375.
9. *Аверьянов, А.В.* Перспективы регенеративной медицины при лечении болезней органов дыхания / А.В. Аверьянов // *Consilium medicum : Журнал доказательной медицины для практикующих врачей.* – 2011. – Т. 13. – С. 12–17.
10. *Wang, G.* Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis / G. Wang [и др.] [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 102. – P. 186–191.
11. *Gomez, D.E.* Telomere structure and telomerase in health and disease / D.E. Gomez [et al.] // *International Journal of Oncology.* – 2012. – Vol. 41, №5. – P. 1561–1569.
12. *Thilagavathi, J.* Telomere length in reproduction / J. Thilagavathi, S. Venkatesh, R. Dada // *Andrologia.* – 2013. – Vol. 45, № 5. – P. 289–304.
13. *Westin, E.R.* Telomere restoration and extension of proliferative lifespan in dyskeratosis congenital fibroblasts / E.R. Westin, E. Chavez, A.J. Klingelutz // *Aging Cell.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 283–394.
14. *Weng, N.P.* Telomeres and immune competency / N.P. Weng // *Current Opinion in Immunology.* – 2012. – Vol. 4. – P. 470–475.
15. *Hultdin, M.* Telomere analysis by fluorescence in situ hybridization and flow cytometry / M. Hultdin [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1998. – Vol. 26, № 16. – P. 3651–3656.
16. *Schmid, I.* Simultaneous flow cytometric analysis of two cell surface markers, telomere length, and DNA content / I. Schmid [et al.] // *Cytometry.* – 2002. – Vol. 49, № 3. – P. 96–105.
17. *Гланц, С.* Медико-биологическая статистика // С. Гланц ; пер. с англ. под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М. : Практика. – 1999. – С. 460.
18. *Frenck, R.W.* The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age / R.W. Frenck, E.H. Blackburn, K.M. Shannon // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – V. 95. – P. 5607–5610.

---

Тел.: 8-964-376-05-06

e-mail: [doctorsmolva@inbox.ru](mailto:doctorsmolva@inbox.ru)

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Силин, А.Ф. Елисеева

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

## MANIFESTATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF PERIODONTIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

A.V. Silin, A.F. Eliseeva

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

© А.В. Силин, А.Ф. Елисеева, 2014

Для пациентов с воспалительным процессом в тканях пародонта характерно наличие сочетанной патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, занимают одно из первых мест среди сопутствующей патологии. В работе представлены результаты исследования, полученные на основании клинического, морфологического и молекулярно-микробиологического исследований, 95 человек: 50 пациентов с ХГП на фоне ИБС и 45 пациентов с ХГП без патологии ССС. Продемонстрировано более тяжелое течение ХГП на фоне ИБС.

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, клинико-рентгенологические признаки, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца

Occurrence of associated pathology is typical for patients with periodontium tissue pathology. Cardiovascular diseases and cardio ischemia (CAD) in particular, are among the leaders of associated pathologies. The paper presents the results of survey which were acquired following clinical, morphic and molecular microbiological study of 95 persons, 50 patients with chronic generalized periodontitis against the background of CAD and 45 patients with chronic generalized periodontitis without any cardiovascular pathology. A more severe clinical course of chronic generalized periodontitis against the CAD background is demonstrated.

**Key words:** chronic periodontitis, clinical and radiologic features, cardiovascular diseases, cardio ischemia.

В настоящее время связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистой патологией активно изучается. В Российской Федерации 69 до 98,5 % [1–6], пациентов в возрасте 35–44 года имеют заболевания пародонта. При соматической патологии распространенность заболеваний пародонта достигает 100%. Учитывая, что среди сердечно-сосудистых заболеваний ИБС является главной причиной смертности и инвалидности пациентов после 45 лет, сочетание заболеваний приобретает особую значимость, а изучение особенностей патогенеза имеет большое научное и практическое значение.

**Целью** настоящей работы является определение клинико-морфологических особенностей состояния пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 50 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне ИБС: стенокардия напряжения II–IV функциональ-

ного класса (по Канадской классификации), осложненной ХСН II–IV ФК (хроническая сердечная недостаточность, II–IV функциональный класс) NYHA (основная группа), и 45 человек с патологией пародонта без диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) (контрольная группа).

Клиническое обследование заключалось в опросе пациентов, оценке определения глубины зубодесневых карманов, степени подвижности зубов (Fleszar, 1980) [7], определении индекса PI, индекса кровоточивости по Muhleman (1971), индекса гигиены ОНI-S (G&V) [8], индекса нуждаемости в лечении пародонта SPITN (ВОЗ, 1982), проведении ортопантомографии.

Для морфологического анализа тканей пародонта проводили забор биоптатов десны в ходе хирургического пародонтологического лечения у больных контрольной и основной групп. Биопсийный материал сосудов сердца был получен в ходе операций аортокоронарного шунтирования у пациентов основной группы.

Детекция пародонтопатогенов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «реальном времени» (Real – Time). Были проведены прямая иммунофлюоресценция, морфометрия, гистобактериоскопия. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики заключались в оценке среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретным значением.

### Результаты и их обсуждение

Возраст пациентов с ХГП на фоне ИБС составил  $54,9 \pm 0,8$  года, Me = 55 лет, а в группе с ХГП без патологии ССС –  $51,8 \pm 0,8$  года, Me = 50 лет. Возраст больных в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной ( $t = 2,70$ ;  $p < 0,008$ ;  $U = 773,50$ ;  $p < 0,008$ ), величина разброса (вариабельности) значений возраста в обеих группах была одинаковой (критерий Фишера,  $F = 1,10$ ;  $p > 0,10$ ).

Легкая степень ХГП выявлена в 20 (44,4%) наблюдениях в контрольной группы, а в основной она не встречалась вообще (табл. 1). Средняя степень тяжести ХГП определена в 22 (48,9%) случае контрольной группы и в 31 (62,0%) – в основной. Всего лишь у 3 (6,7%) больных контрольной группы определялся ХГП тяжелой степени, однако в основной группе он встречался в 19 (38%) наблюдениях.

Анализ индекса гигиены ОНI-S (G&V) показывает, что более высокие значения отмечаются также в основной группе. При сопоставлении зависимости резорбции костной ткани альвеолярного отростка от индекса гигиены ОНI-S установлено, что чем выше индекс гигиены, тем значительнее резорбция костной ткани. По результатам обследования больных основной группы в 83% случаев индивидуальная гигиена полости рта оценена как плохая (ОНI-S > 2,8), тогда как в 68% (ОНI-S > 1,9) ( $p > 0,01$ ;  $\chi^2 = 4,32$ ) наблюдений в группе контроля гигиена была оценена как неудовлетворительная.

Индекс PI, отражающий тяжесть поражения пародонта, в основной группе равен  $4,2 \pm 0,5$ , а в контрольной групп –  $3,4 \pm 0,4$  ( $p = 0,001$ ). При этом максимальное значение индекса PI отмечено при ХГП на фоне ИБС II функционального класса, оно составляет 4,6, что соответствует тяжелой степени патологии пародонта.

Изучены показатели степени подвижности зубов по шкале Miller (в модификации Fleszar, 1980) у пациентов основной группы подвижность III степени выявлена в 3 (5%) случаях, подвижность II степени определена в 16 (31%) наблюдениях. Различия для основной и контрольной групп достоверны ( $p < 0,003$ ;  $\chi^2 = 14,38$ ).

Для оценки состояния пародонта проводили расчет индекса гигиены CRITN. Данные таблицы 2 демонстрируют, что более тяжелое поражение пародонта наблюдается в основной группе, а это соответствует более высоким значениям индекса CRITN. Так, у пациентов с сочетанной

Таблица 1

### Распределение ХГП по степени тяжести в группах исследования (n = 95)

Тяжесть ХГП	Пациенты с ХГП (n = 45)	Пациенты с ХГП и ИБС (n = 50)	$\chi^2$	p
Легкая	20 (44,4%)	0 (0)	24,54	<0,001
Средняя	22 (48,9%)	31 (62,0%)	1,16	>0,10
Тяжелая	3 (6,7%)	19 (38,0%)	11,36	<0,001

Таблица 2

### Индекс гигиены CRITN у больных различных групп (n = 95)

Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (CRITN)	Пациенты с ХГП (n = 45)	Пациенты с ХГП и ИБС (n = 50)	$\chi^2$	p
2	18% (8)	0% (0)	7,54	<0,006
3	67% (31)	47% (24)	3,43	= 0,064
4	15% (6)	53% (26)	13,42	<0,001

$\chi^2 = 21,19$ ;  $p < 0,001$ .

патологией ССС соответствует значениям индекса 3 в 26 случаях (53%) и 4 – в 24 наблюдениях (47%), что свидетельствует о необходимости комплексного лечения заболеваний пародонта. У пациентов контрольной группы значение индекса 2 отмечено в 8 случаях (18%), 3 – в 31 случае (67%), 4 – в 6 наблюдениях (15%), различия достоверны ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,04$ ).

Установлено, что у пациентов основной группы более выражена рецессия десны по классификации Miller P.D. (1985). Так, IV класс рецессии выявлен у 11 пациентов (23%), III класс у 26 человек (51%), II класс в 13 случаях (26%). В сопоставлении с группой контроля, где были получены следующие результаты: IV класс всего у 1 (2%) пациента, III класс у 12 (28%), II класс у 23 (52%), I класс – у 9 (18%) пациентов. Полученные различия достоверны ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 7,05$ ).

Оценена кровоточивость по Muhleman. У больных с основной группы отмечена достоверно более выраженная кровоточивость десен. Изучен характер экссудата. Наиболее выражен процесс экссудации в группе ХГП на фоне ИБС, так, серозный экссудат у больных обнаружен в 72%, гнойный 9% случаев. В основной группе диагностированы зубодесневые карманы более 5,5 мм в 10 случаях (19%) и зубодесневые карманы до 5,5 мм – в 26 наблюдениях (52%), менее 3,5 мм – у 14 больных (29%). В группе контроля глубина зубодесневых карманов не превышала 3,5–5,5 мм в 25 наблюдениях (56%), а менее 3,5 мм в 20 случаях (44%) ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 6,7$ ).

При исследовании биопсийного материала пародонта у больных с ИБС определяются следующие изменения: на фоне ишемической болезни сердца отмечается существенная атрофия эпителиального пласта, возникновение «зон плешивости» при визуализации сосудов микроциркуляторного русла, повышение трансэпидермальной потери влаги (рис. 1). Воспали-

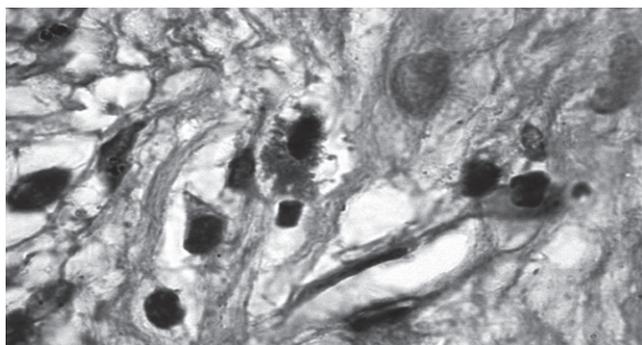


Рис. 1. Биоптат пародонта больного М., 46 лет, ХГП, ИБС. Окраска ПАС. Увеличение  $\times 640$

тельный инфильтрат выражен, метаболическая активность большинства клеток инфильтратов усилена, клеточные элементы расположены как в пределах эпителиального слоя, так и в собственной пластинке слизистой оболочки десны в виде диффузной инфильтрации, единичные элементы располагаются интраэпителиально, выраженный акантоз.

Значительная инфильтрация лейкоцитами – полиморфноклеточными с доминированием нейтрофильных. В межклеточном веществе соединительной ткани выявляются признаки деполимеризации белково-полисахаридных комплексов. Коллагеновые волокна отечные, гомогенного вида. Количество фибробластов остается небольшим, в них мало митозов, замедлена дифференцировка в зрелые формы. Увеличивается количество микрокровоизлияний и некрозов. У обследованных пациентов этой группы изменяются такие морфологические показатели эпителия, как снижение рядности эпителиального пласта многослойного плоского эпителия и митотической активности его базального слоя, сопровождаясь характерным разряжением каркаса собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Морфологические изменения в **коронарных сосудах** аналогичны, но микроскопически менее информативны в связи с особенностью структуры и проявляются, как правило, утолщением, васкулитом, отеком, инфильтрацией тучными клетками и моноцитами; нервные элементы подвергаются дистрофическим изменениям.

В контрольной группе в биоптатах пародонта клетки воспалительного инфильтрата расположены исключительно в собственной пластинке слизистой оболочки десны с тенденцией к периваскулярной локализации, акантоз слабо выражен. Воспалительный инфильтрат в большинстве случаев умеренный, его состав исключительно мононуклеарный с доминированием лимфоцитов и макрофагов (рис. 2). Активная альтерация клеточных и волокнистых соединительнотканевых структур, в связи с чем в отечной межклеточной ткани резко увеличивается количество клеточных фрагментов. Это ведет к «заблачиванию» периваскулярной среды обмена и увеличению дистанции диффузии кислорода к клеткам и тем самым еще больше ухудшает трофику тканей пародонта. В некоторых участках происходит нарушение связей между базальной мембраной и герминативными клетками эпителия с образованием разных размеров пространств, наполненных отечной жидкостью.

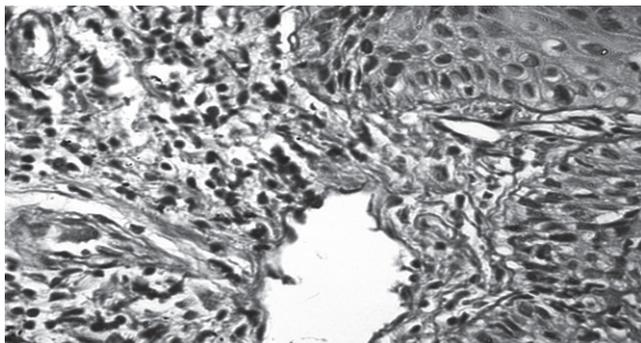


Рис. 2. Биоптат ткани пародонта больной М., 44 года, ХГП. Окраска ПАС, увеличение  $\times 640$

При микробиологическом исследовании в обеих группах обнаружен широкий микробный спектр. Данные подтверждены диагностикой ПЦР. В микробных ассоциациях пародонтальных карманов доминируют представители, отнесенные ВОЗ к специфическим возбудителям пародонтальной инфекции: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forcythensis*. Результаты морфологического и ПЦР-исследования показывают, что в большинстве случаев воспалительные проявления вызваны сочетанием нескольких пародонтопатогенов, в комбинации с *Chlamydia trachomatis*, ДНК-а и РНК-а вирусами. Определена роль смешанной инфекции в этиологии ХГП.

Таким образом, структурно-функциональные изменения в тканях пародонта по мере прогрессирования патологии ССС имеют более выраженную воспалительную направленность и активное течение. Известно, что в качестве клинических критериев тяжести поражения пародонта используют такие характеристики, как степень резорбции альвеолярной кости и глубина пародонтального кармана. Но эти параметры не учитывают текущую активность воспаления в тканях десны, хотя она тесно связана с локальными патологическими реакциями, протекающими в тканях пародонта. Морфологическое исследование дает возможность посмотреть проявление воспаления. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что гистологическая картина в 14% случаев расходится с клинической. Это, по нашему мнению, связано с отставанием клинических проявлений в ротовой полости от изменений в тканях на микроскопическом уровне.

А.Ф. Елисеева

Тел.: 8-921-935-17-46

e-mail: Anna.Eliseeva@spbmapo.ru

## Выводы

Проведенное исследование показало, что у всех пациентов с ИБС наблюдалась та или иная степень ХГП. Также у пациентов с кардиоваскулярной патологией отмечено большее число тяжелых форм пародонтита в сравнении с пациентами без ИБС. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда наблюдались более выраженные воспалительные изменения в пародонте по сравнению с пациентами той же группы без указания в анамнезе на данное коронарное событие. Таким образом, выявлена очевидная связь между воспалительными заболеваниями пародонта и поражениями интимы коронарных сосудов. Хронический генерализованный пародонтит имеет тенденцию к обострению у пациентов с прогрессирующей ишемией сердечной мышцы, усугубляя при этом течение основного заболевания и способствуя развитию осложнений. Результаты проведенного исследования показывают, что данная группа пациентов требует особого внимания со стороны стоматолога, поскольку при ХГП наряду с хроническим поступлением в кровь особую опасность создают травматичные стоматологические процедуры, приводящие к бактериемии. Данная проблема очень актуальна и требует дальнейшего подробного изучения.

## Литература

1. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медицина, 2001. – 294 с.
2. Курякина, Н.В. Заболевания пародонта. – 3-е изд., испр. и доп. / Н.В. Курякина. – М.: Медицинская книга, 2007. – 292 с.
3. Микробиология и иммунология для стоматологов / Р. Дж. Ламонт [и др.] ; пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
4. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. – М.: ПолиМедиа Пресс, 2004. – 432 с.
5. Цепов, Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
6. Bartolucci, E.G. Parodontologia / E.G. Bortolucci; 2 vol. – Milano : Edizioni scientifiche, 1999. – 671 p.
7. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis / S. A. Morré [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53, № 9. – P. 647–654.
8. Greene, J.C. The simplified oral hygiene index. / J.C. Greene, J.R. Vermillion // J Amer Dent Assoc. – 1964. – Vol. 68. – P. 7–13.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

А.Б. Сингаевский<sup>1</sup>, М.Ю. Цикоридзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова. Санкт-Петербург, Россия

## OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS IN CASE OF COMPLICATED COLON CANCER IN MULTIDISCIPLINARE HOSPITAL

A.B. Singaevsky<sup>1</sup>, M.Yu. Tsikoridze<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

© А.Б. Сингаевский, М.Ю. Цикоридзе, 2014

В работе представлены результаты лечения 572 пациентов с осложненным раком ободочной кишки. Изучены исходы при различных вариантах оперативного лечения. Показано, что оптимальным алгоритмом при успешности консервативной терапии является выполнение оперативных вмешательств в отсроченном и плановом порядке; при профузном кровотечении, перитоните и декомпенсированной непроходимости необходимо сокращение сроков диагностики и предоперационной подготовки и выполнение неотложной операции. Продемонстрирована обоснованность современной тенденции к выполнению одномоментных радикальных вмешательств.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, осложнения, лечение.

The work presents the results of treatment 572 patients with complicated colon cancer. Outcomes in different variants of surgical treatment were investigated. It is shown that the optimal algorithm in case of successful conservative therapy is to perform surgical interventions in delayed and scheduled order; in case of severe bleeding, peritonitis and decompensate ileus it is necessary to reduce terms of diagnostic measures and of preoperative preparation, and implementation of emergency operations. Demonstrated the validity of the contemporary trends in the implementation of the one-stage radical interventions.

**Key words:** cancer of the colon, complications, treatment.

Актуальность проблемы лечения рака ободочной кишки (РОК) связана с неуклонным ростом заболеваемости в нашей стране. Так, с 1989 по 1997 год рост заболеваемости в России составил 14,7% у мужчин и 18,0% у женщин [1], эта динамика продолжилась и в последующем: с 2003 по 2008 год заболеваемость увеличилась на 11,6% у мужчин и на 13,4% – у женщин [2]. Характерной особенностью данной патологии является длительное бессимптомное развитие, вследствие чего доля больных, у которых РОК впервые диагностируется только при развитии осложнений, составляет от 60 до 89% [3–5]. Наиболее частым осложнением РОК является острая кишечная непроходимость (50 – 85%), реже встречаются разрывы кишки и перфорация опухоли (2 – 27%), кровотечения (4 – 18%). Кроме того, к осложненному РОК относят пе-

рифокальное воспаление и абсцедирование, встречающиеся в 12 – 35% [6–8].

Местом лечения больных с осложненным РОК являются общехирургические стационары, поэтому диагностика и лечение данной патологии остается проблемой хирургов, а не онкологов. При этом как практика оказания помощи таким пациентам, так и изучение литературы показывают, что представления об оптимальном объеме и последовательности диагностических и лечебных мероприятий существенно различаются. Обоснованные надежды, связанные с использованием новых малоинвазивных технологий, до настоящего времени реализуются в немногочисленных исследованиях, выполняемых в основном в специализированных центрах. В силу объективных экономических и организационных причин для большинства

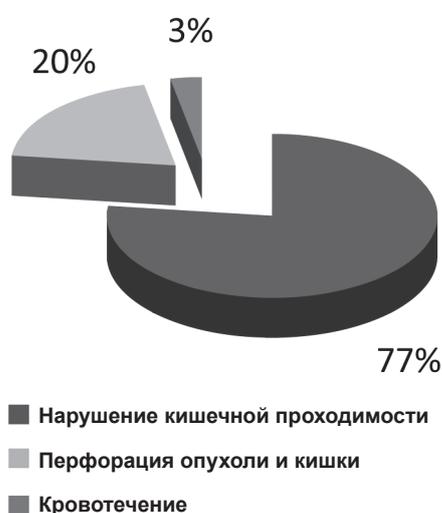
практических хирургов актуальным является совершенствование лечебно-диагностического алгоритма, основанное на более полном использовании возможностей традиционных методов диагностики и лечения.

**Целью исследования** явилось улучшение результатов лечения осложненного РОК на основании оптимизации хирургической тактики, для чего был проведен анализ исходов при различных видах оперативных вмешательств в многопрофильном стационаре.

### Материал и методы

Данная работа основана на изучении результатов диагностики и лечения 572 больных с острыми осложнениями РОК. Все они поступали в хирургические отделения Александровской больницы г. Санкт-Петербурга в порядке оказания скорой медицинской помощи. Женщины составили 58,0% наблюдений. Все пациенты были пожилого и старческого возраста, средний возраст –  $64,8 \pm 2,9$  лет. У подавляющего большинства (92,7%) были тяжёлые сопутствующие заболевания. Из общего числа больных у 29,9% диагностирована III стадия заболевания, у 28,1% – IV стадия. Структура осложнений РОК представлена в диаграмме.

Диагностический алгоритм включал в себя, помимо традиционного клинического обследования, использование рентгенологических методов (рентгенография и ирригоскопия), ультразвукового исследования, фиброколоноскопии, диагностической лапароскопии. Выбор применяемых методов определялся конкретной клинической ситуацией.



Структура осложнений рака ободочной кишки

Во время осуществления исследования происходило усовершенствование диагностического алгоритма и хирургической тактики, в связи с чем весь массив наблюдений был разбит на 2 группы по периодам исследования. Первую группу составили 248 пациентов, получивших лечение в 1999–2003 гг., вторую группу – 324 больных, поступавших в 2004–2008 гг. Существенных отличий между группами по полу, возрасту, структуре диагнозов не было. Характеристика изменений в содержании лечебно-диагностических мероприятий приведена в обсуждении полученных результатов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Windows, Microsoft Excel. Анализ достоверности различия средних величин проведён по критерию Стьюдента (t-критерий), оценка сопряженности качественных признаков проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

**Терминология.** Выполненные оперативные вмешательства по степени их радикальности в соответствии с общепринятой классификацией были разделены на три группы. Радикальным вмешательством считали операции, при которых удалялась опухоль в пределах здоровых тканей, с возможной зоной регионарного метастазирования по общепринятым онкологическим правилам, при отсутствии отдаленных метастазов. К паллиативным операциям относили вмешательства, когда на фоне отдаленных метастазов удалялась первичная опухоль в пределах здоровых тканей по общепринятым онкологическим правилам. В тех случаях, когда неудачная опухоль ободочной кишки сочеталась с отдаленными метастазами, операцию заканчивали формированием разгрузочной колостомы, обходных анастомозов, и эти вмешательства относили к симптоматическим операциям.

При распределении оперативных вмешательств по срокам их выполнения определенную сложность представляло отсутствие общепринятой терминологии, различная трактовка понятия «неотложная операция». Как известно, в литературе используются термины – неотложные, экстренные, срочные, ранние, отсроченные вмешательства, причем, представления о конкретных временных параметрах их выполнения отличаются. В настоящем исследовании неотложными считали операции, выполняемые в первые часы от поступления, срочными – в первые 24–48 часов, отсроченными – до 7 суток.

Плановыми считали оперативные вмешательства, осуществленные после плановой (у данного контингента больных – повторной) госпитализации.

### Результаты и их обсуждение

Сроки проведения предоперационной подготовки зависели от вида осложнения и тяжести состояния больного. Так, при декомпенсированной кишечной непроходимости, перфорации с явлениями перитонита, профузном кишечном кровотечении срок предоперационной подготовки сокращался, последняя осуществлялась параллельно с минимумом диагностических мероприятий (как правило, единственным методом являлась рентгенография живота или экстренная колоноскопия) и продолжалась на операционном столе. Напротив, при субкомпенсированной и компенсированной непроходимости, перифокальном воспалении без явлений разлитого перитонита, успешном эндоскопическом гемостазе при небольшом кровотечении, при положительной клинической динамике после начала терапии появлялась возможность проводить подготовку и детальное обследование в течение нескольких суток, осуществляя впоследствии оперативные вмешательства в отсроченном порядке. По данным литературы, положительный эффект консервативной терапии нарушений кишечной проходимости отмечается у 10–72% пациентов [9–11]. В настоящем исследовании у больных с РОК, осложненным кишечной непроходимостью, удалось добиться ее разрешения в 26,3% случаев, а при поступлении пациентов с кишечным кровотечением в 77,8% наблюдений оказались эффективны мероприятия консервативной гемостатической терапии и эндоскопического гемостаза, что позволило

выполнить оперативные вмешательства в отсроченном порядке.

Характеристика неотложных оперативных вмешательств по поводу рака ободочной кишки с острой кишечной непроходимостью представлена в таблице 1. Всего было выполнено 459 операций у 438 пациентов, в том числе 323 вмешательства в неотложном и срочном порядке, 136 – в отсроченном и плановом порядке.

Радикальные операции произведены у 306 (69,9%) больных. Из этой группы больных у 212 (69,3%) была диагностирована декомпенсированная кишечная непроходимость, они были оперированы после короткой предоперационной подготовки в неотложном порядке. У 94 пациентов (30,7%) выраженность явлений непроходимости соответствовала компенсации или субкомпенсации, в результате проведения консервативных мероприятий было достигнуто разрешение непроходимости, после дообследования эти больные были прооперированы в отсроченном порядке.

У 90 больных (20,5%) со злокачественными новообразованиями ободочной кишки, осложненными нарушением эвакуаторной функции кишечника, выполнены паллиативные операции. Причиной во всех случаях была генерализация опухолевого процесса. В большинстве случаев (71 наблюдение, 78,9%) паллиативный характер операции был связан с выявлением метастазов в печени, в 14 случаях (15,6%) – с поражением парааортальных лимфоузлов, у 5 больных (5,5%) были выявлены метастазы в легких. Из общего количества в 69 случаях (76,7%) паллиативные вмешательства выполнены на фоне ОКН в неотложном порядке. В остальных 21 случаях (23,3%) операции были произведены в отсроченном порядке после устранения

Таблица 1

### Радикальные и паллиативные неотложные операции при раке ободочной кишки, осложненном ОКН

Операция	Число больных	%
Резекция левой половины ободочной или сигмовидной кишок с формированием одноствольной или двухствольной колостомы	138	49,2
Резекция левой половины ободочной или сигмовидной кишок с образованием анастомоза и цекостомы	82	29,2
Резекция поперечной ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы	11	3,9
Резекция правой половины ободочной кишки с формированием илеотрансверзоанастомоза	33	11,7
Резекция правой половины ободочной кишки с формированием илеостомы	17	6

нарушения эвакуаторной функции кишечника в результате проведения консервативной терапии.

В 24 случаях (5,8%) у пациентов при тяжелом состоянии, обусловленном запущенной ОКН и сопутствующей патологией, в качестве первого этапа выполнены симптоматические операции. Из них повторное оперативное вмешательство для удаления опухоли впоследствии выполнено у 21 больных (87,5%), в остальных 3 случаях (12,5%) наступил летальный исход от различных осложнений после первой операции.

Двухмоментные хирургические вмешательства выполнялись в основном в начальном периоде исследования. Выбор данной тактики основывался на представлении о том, что тяжелое состояние больного не позволяет произвести одномоментную радикальную или паллиативную операцию. В качестве первого этапа при раке правой половины ободочной кишки применялся обходной илеотрансверзоанастомоз либо формирование губовидного свища на слепой кишке, при поражении поперечной ободочной кишки и левого фланга – создание двухствольного противоестественного заднего прохода. По мере накопления опыта, использование двухэтапной тактики было сокращено, число таких больных уменьшилось с 6,9% от общего количества на первом этапе исследования до 2,1% на втором этапе ( $p < 0,01$ ). Ограничение объема вмешательства при потенциально удалимой опухоли стало выполняться только при нестабильности гемодинамики, развившейся в ходе операции. Существенную роль в этом сыграло улучшение качества предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения.

Послеоперационная летальность в группе больных, которые были оперированы в отсроченном порядке, составила 11,3%. В группе неотложно оперированных больных летальность составила 18,0% ( $p < 0,05$ ).

Все 116 больных с РОК, осложнённым перфорацией опухоли, были прооперированы в неотложном порядке. При этом радикальные операции были выполнены в 66 наблюдениях (56,9%), паллиативные – в 34 случаях (29,3%). Характеристика выполненных вмешательств представлена в таблице 2.

В 16 случаях произведены симптоматические операции. В 3 случаях выполнено ушивание перфорации восходящей ободочной кишки с формированием илеостомы, в 13 наблюдениях – ушивание перфорации нисходящей ободочной кишки с формированием трансверзостомы. Причинами выбора данного объема оперативного вмешательства являлось местное распространение опухоли, препятствующее её удалению, в сочетании с тяжелым состоянием больных.

Общая послеоперационная летальность в группе больных РОК, осложнённым перфорацией, составила 44,0%. Причем в группе больных, которым сделаны радикальные операции, она составила 18,1% ( $p < 0,01$ ). Летальность у пациентов с симптоматическими операциями была существенно выше, чем при паллиативных вмешательствах – 93,8% и 70,6% ( $p < 0,01$ ).

При поступлении пациентов с РОК, осложнённым кровотечением, успешный эндоскопический гемостаз был осуществлен в 77,8% случаев. Это дало возможность провести полноценную предоперационную подготовку, достичь коррекции показателей гемодинамики, красной крови, коагуляции и выполнить вмешательство в отсроченном порядке, как правило, на 3–5 сутки. У остальных больных при неотложной фиброколоноскопии не удалось визуализировать источник кровотечения и осуществить эндоскопический гемостаз, оперативные вмешательства были предприняты в неотложном порядке.

Характер операций при кровотечении из опухолей ободочной кишки представлен в таблице 3.

Таблица 2

### Объём радикальных и паллиативных операций при перфорации опухоли

Операции	Число больных	%
Резекция правой половины ободочной кишки с формированием илеотрансверзоанастомоза	19	16,4
Резекция правой половины ободочной кишки с формированием илеостомы	8	6,9
Резекция поперечной ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы	4	3,4
Резекция левой половины ободочной или сигмовидной кишок с формированием одноствольной колостомы	69	59,5

**Характер радикальных и паллиативных операций при РОК, осложненном кровотечением**

Операция	Число больных	%
Правосторонняя гемиколэктомия ободочной кишки с формированием илеотрансверзоанастомоза	5	27,8
Правосторонняя гемиколэктомия ободочной кишки с формированием илеостомы	2	11,1
Резекция поперечной ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы	3	16,7
Левосторонняя гемиколэктомия ободочной или резекция сигмовидной кишок с формированием одноствольной колостомы	7	38,9

Большинство оперативных вмешательств (83,3%) носили радикальный характер, в 11,1% случаев в связи с наличием метастазов была выполнена паллиативная операция. Симптоматическое вмешательство было выполнено в 1 случае (5,6%) – при кровоточащей опухоли ректосигмоидного отдела с прорастанием в кости таза и отдаленными метастазами выполнена перевязка верхней прямокишечной артерии и наложение колостомы (пациент умер). В целом послеоперационная летальность в этой группе больных составила 16,7%.

Общая послеоперационная летальность при хирургическом лечении 572 больных, осложнённом раком ободочной кишки, за период с 1999 по 2007 гг. составила 21,8%. Эти результаты хорошо согласуются с результатами других исследователей. В целом в литературе отмечается постепенное улучшение результатов экстренных и срочных оперативных вмешательств, предпринятых по поводу осложнений рака ободочной кишки – снижение летальности с 26–52% до 6,5–22,3% в последние годы [4].

Основной тенденцией изменения хирургической тактики последних двух десятилетий является сокращение числа двухэтапных радикальных и паллиативных, а также симптоматических операций, общее стремление к удалению опухоли в ходе первого вмешательства. Если раньше наиболее часто выполняемым вмешательством при осложненном раке ободочной кишки (до 87,4%) было наложение колостомы, то последние исследования демонстрируют всё возрастающую долю радикальных операций и паллиативных вмешательств с удалением опухоли, причем без существенного повышения или даже с уменьшением летальности [12–16]. Сложный выбор, каждый раз стоящий перед хирургом, – понятное желание решить проблему за один раз против высокой вероятности осложнений при существующей возможности разде-

лить оперативное пособие на этапы, всё чаще решается в пользу первого варианта. При этом кажущаяся большая безопасность многоэтапного варианта (особенно у пожилых пациентов с многочисленными фоновыми заболеваниями) теряется при учете высокого риска повторной анестезии и операции [4].

Настоящее исследование подтверждает правильность и обоснованность данной тенденции. По мере накопления опыта, совершенствования хирургической тактики и возможностей анестезиологического обеспечения количество больных, у которых была выбрана двухэтапная тактика, снизилось с 6,9% на первом этапе исследования до 2,2% на втором этапе ( $p < 0,01$ ). Подобным образом уменьшилось количество симптоматических операций, составив 9,3% на первом и 3,7% на втором этапах ( $p < 0,01$ ). При этом следует отметить, что если обоснованность симптоматических операций при острой кишечной непроходимости и крайне тяжелом состоянии пациента может быть подтверждена определенным числом выживших больных (7 выживших из 18 больных, летальность – 61,1%), то в случае кровотечения и перфорации выполнение вмешательства в симптоматическом объеме практически бесперспективно (выжил один пациент из семнадцати, летальность – 94,1%).

При анализе исходов лечения осложнённых форм рака ободочной кишки были сопоставлены результаты в периоды с 1999 по 2003 г. и с 2003 по 2007 г. Следует отметить, что за это время произошли некоторые изменения хирургической тактики. Сократилось время обследования, что связано с оптимизацией диагностического алгоритма, в результате число пациентов, оперированных при наличии неотложных показаний в первые шесть часов от момента поступления, возросло почти в два раза – с 28,2% до 52,8% ( $p < 0,01$ ). Улучшились возможности эндоскопических методов в осуществлении

эндоскопического гемостаза, декомпрессии кишки, что позволило увеличить долю больных, у которых оказалось возможным выполнение радикальных вмешательств. Изменилось содержание интраоперационных мероприятий, в частности, декомпрессия толстой кишки и введение сорбента стали рутинным мероприятием. Существенно сократилось число симптоматических вмешательств, двухэтапная тактика при удалимой опухоли стала применяться как исключение. В результате в первом периоде было прооперировано 248 больных с послеоперационной летальностью 27,5%. Во втором периоде оперативному лечению подвергнуты 324 пациента, послеоперационная летальность составила 17,6% ( $p < 0,01$ ).

### Выводы

1. При поступлении пациентов с РОК, осложненным компенсированной и субкомпенсированной кишечной непроходимостью, кишечным кровотечением, лечебные мероприятия должны начинаться с консервативной терапии и эндоскопического гемостаза, при успешном осуществлении которых и достижении положительной клинической динамики операцию следует выполнять в отсроченном и плановом порядке, что позволяет существенно улучшить результаты лечения.

2. В случаях, когда РОК осложнен декомпенсированной непроходимостью, профузным кровотечением при неэффективности эндоскопического гемостаза, перфорацией опухоли, диагностика и предоперационная подготовка должны осуществляться параллельно в максимально сжатые сроки, операция выполняется в неотложном порядке.

3. Современная тенденция к сокращению числа двухэтапных и симптоматических операций является оправданной, результаты лечения при этом улучшаются. В настоящем исследовании отмечено снижение летальности с 27,5% до 17,6% ( $p < 0,05$ ).

4. Ряд клинических ситуаций при декомпенсированной кишечной непроходимости (крайне тяжелое состояние, нестабильность гемодинамики) заставляют признать необходимость выбора симптоматических и двухэтапных вмешательств как вынужденной меры. В то же время крайне неудовлетворительные результаты таких операций при кровотечениях и перфорации опухоли оправдывают стремление к выполнению радикального и паллиативного объема при любом состоянии пациента.

### Литература

1. Мартынюк, В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) / В.В. Мартынюк // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 3–9.
2. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2 (Прил. 1). – С. 52–86.
3. Глушков, Н.И. Роль лучевых методов исследования в оптимизации хирургического лечения больных раком прямой кишки / Н.И. Глушков [и др.] // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т. 2, № 2. (Прил. 1). – С. 84–89.
4. Маскин, С.С. Диагностика, тактика и хирургическое лечение опухолевой obtурационной толстокишечной непроходимости: современное состояние проблемы / С.С. Маскин, Я.В. Надельнюк, А.М. Карсанов // Вестник ВолгГМУ. – 2008. – № 3. – С. 15–21.
5. Piccinni, G. Definitive palliation for neoplastic colonic obstruction using enteral stents: Personal case-series with literature review / G. Piccinni [et al.] // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 758–764.
6. Алиев, С.А. Спорные и нерешенные вопросы хирургической тактики при перфорации толстой кишки / С.А. Алиев // Вестник хирургии. – 2001. – № 4. – С. 44–49.
7. Антипова, С.В. Алгоритм и методы хирургического лечения осложненных форм колоректального рака / С.В. Антипова, Е.В. Калинин, В.В. Шляхтин // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 293–297.
8. Курбонов, К.М. Толстокишечная непроходимость опухолевого генеза / К.М. Курбонов, О.К. Кандаков // Колопроктология. – 2006. – № 1. – С. 27–32.
9. Мохов, Е.М. Особенности лечения опухолевой кишечной непроходимости у больных пожилого и старческого возраста / Е.М. Мохов, М.А. Марадалиев // Актуальные проблемы современной хирургии: материалы международного хирургического конгресса. – М., 2003. – С. 123.
10. Ханевич, М.Д. Колоректальный рак. Подготовка толстой кишки к операции / М.Д. Ханевич, М.А. Шашолин, А.А. Зязин. – М.: Мед ЭкспертПресс, 2003. – 133 с.
11. Шулушко, А.М. Первичные одномоментные операции при опухолевой толстокишечной

непроходимости / А.М. Шулуто, А.Ю. Моисеев, В.Ю. Зубцов // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 22–26.

12. *Борисов, А.Е.* Хирургическое лечение осложненного рака сигмовидной кишки у лиц пожилого и старческого возраста / А.Е. Борисов [и др.] // Акт. проблемы колопроктологии : тез. докл. 4-й Всеросс. конф. – Иркутск, 1999. – С. 141–142.

13. *Буянов, В.М.* Современное состояние вопросов диагностики, тактики и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости / В.М. Буянов, С.С. Маскин // Анналы хирургии. – 1999. – № 2. – С. 23–31.

14. *Дарвин, В.В.* Лечение больных с осложнениями злокачественных опухолей ободочной кишки / В.В. Дарвин [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 6. – С. 8–12.

15. *Михайлов, А.П.* Колоректальный рак, осложненный острой кишечной непроходимостью у больных пожилого и старческого возраста / А.П. Михайлов [и др.] // Колопроктология. – 2011. – № 3, Приложение. – С. 78.

16. *Piccinni, G.* Definitive palliation for neoplastic colonic obstruction using enteral stents: Personal case-series with literature review / G. Piccinni [et al.] // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 758–764.

---

*А.Б. Сингаевский*

*e-mail: Andrei.Singaevskii@spbmapo.ru*

## СИНДРОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО ПЕРИТОНИТА

*С.В. Авакимян, Д.А. Жане, В.И. Шапошников, Г.К. Карипиди, В.А. Авакимян, И.И. Бельский*  
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

## SYNDROME OF ABDOMINAL HYPERTENSION IN THE FORECAST CURRENT PANCREATOGENIC PERITONITIS

*S.V. Avakimyan, D.A. Zhane, V.I. Shaposhnikov, G.K. Karipidi, V.A. Avakimyan, I.I. Belsky*  
Chair of hospital surgery Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Предложен достоверный способ прямого измерения внутрибрюшного давления. Установлено, что у всех больных с панкреатогенным перитонитом имеется повышенное внутрибрюшное давление, превышающее 15 мм рт. ст., и повышение внутрибрюшного давления коррелирует с тяжестью течения патологического процесса: чем выше показатели внутрибрюшного давления, тем тяжелее протекает патологический процесс. Определение величины внутрибрюшного давления имеет большое прогностическое значение, определяющее тактику ведения больных панкреатогенным перитонитом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреатогенный перитонит, внутрибрюшное давление, прогноз.

We propose a reliable method of direct measurement of intra-abdominal pressure. Found that all patients with pancreatogenic peritonitis has increased intra-abdominal pressure greater than 15 mm Hg. Art. And increased intra-abdominal pressure is correlated with the severity of the pathological process, the higher the rates of intra-abdominal pressure is of great prognostic value indicating whether the tactics of patients with pancreatogenic peritonitis.

**Key words:** acute pancreatitis, intra-abdominal pressure, peritonitis.

### Введение

Несмотря на достижения и совершенствование хирургической техники, реаниматологии, результаты лечения панкреатогенных перитонитов оставляют желать лучшего. Практически каждый пятый пациент с острым деструктивным панкреатитом оперируется по поводу панкреатогенного перитонита и распространенной флегмоны забрюшинного пространства. В последнее время придают большое значение изменению внутрибрюшного давления при гнойном перитоните. Повышение внутрибрюшного давления является проявлением абдоминального компартмент-синдрома (АКС) и негативно влияет на работу различных органов с нарушением сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем организма и ведет к развитию полиорганной недостаточности. Расстройство кровообращения внутренних органов при панкреатогенном перитоните ведет к развитию ишемии кишечника и способствует бактериальной транслокации и эндогенному инфицированию.

В настоящее время практически все исследователи пользуются непрямой методом измере-

ния внутрибрюшного давления в полости мочевого пузыря [5] у больных с распространенным перитонитом, в том числе и панкреатогенным [1–4]. Но непрямой метод имеет недостатки. Прежде всего это невозможность получить достоверные результаты измерения внутрибрюшного давления, что связано с наличием спаечного процесса в брюшной полости при повторных оперативных вмешательствах, который часто встречается у больных панкреатогенным перитонитом, и крайне затруднительное измерение внутрибрюшного давления при стриктурах мочеиспускательного канала и опухолях мочевого пузыря и предстательной железы.

**Цель исследования:** разработать методику прямого измерения внутрибрюшного давления и на основе полученных результатов и определить тактику ведения больного с панкреатогенным перитонитом.

### Материалы и методы исследования

Нами разработан оригинальный способ измерения внутрибрюшного давления (патент № 2488346 от 27 июля 2013 г.), суть которого

заключается в следующем. Во время операции в различные отделы брюшной полости для оттока экссудата и одновременного постоянного измерения-контроля внутрибрюшного давления вводят 2–4 биоинертные дренажные трубки, каждая из которых на расстоянии 1,5–2 см от конца, находящегося в брюшной полости, имеет встроенную эластичную емкость (с жидкостью объемом 10–12 мл), от которой по наружной поверхности трубки отведена ниппельная трубочка диаметром 1–1,2 мм с клапаном на конце, предназначенным для соединения ее с прибором для измерения внутрибрюшного давления в мм рт. ст.

Определение внутрибрюшного давления осуществляется за счет использования стенки емкости в качестве эластичной мембраны, передающей внутрибрюшное давление на жидкость, которая в объеме 10–12 мл находится в ее полости при нулевом давлении. Максимальная же вместимость емкости при условии сохранения в ней атмосферного давления равна 15–16 мл. Эта разница в 4–5 мл позволяет полностью исключить давление стенки емкости на жидкость, что является исключительно важным в определении истинной величины внутрибрюшного давления.

Жидкость в объеме 10–12 мл (физиологический раствор) вливают в емкость или в конце операции. Для визуальной точности измерения жидкость слегка подкрашивают бриллиантовой зеленью. Наиболее удобным средством измерения является прозрачный капилляр и линейка. Нулевое значение измерения устанавливают на уровне средней подмышечной линии. Для осуществления данного способа может быть использована любая дренажная трубка, в том числе и стандартная силиконовая, диаметром 8,5 мм с манжеткой.

При отсутствии в брюшной полости адгезивного процесса, который обычно наблюдается при распространенном фибринозно-гнойном перитоните, по закону Паскаля эти параметры трубки обеспечивают непрерывное наблюдение за общей величиной внутрибрюшного давления. В этом мы убедились на примере 7 пациентов, оперированных в плановом порядке, у которых эти дренажные трубки были установлены не для дренирования брюшной полости, а для контроля за ней, так как у этих больных была опасность возникновения несостоятельности швов анастомоза, но эти опасения оказались напрасными.

При условии развития тотального или отграниченного адгезивно-воспалительного про-

цесса, когда брюшная полость за счет образования спаек и раздутых петель тонкой и толстой кишки превращается в замкнутые пространства, нахождение трубок в той или иной области брюшной полости позволяет не только определить местное внутрибрюшное давление, но и путем сравнения полученных величин уточнить локализацию гнойно-некротического процесса (в области его развития отмечается самое высокое интраабдоминальное давление).

По данной причине этапное измерение внутрибрюшного давления при распространенном панкреатогенном перитоните необходимо отнести к обязательным манипуляциям, так как оно опережает клинические проявления внутрибрюшных осложнений. Этот метод можно отнести не только к наиболее достоверному диагностическому, но и прогностическому тесту. Мониторинг измерения внутрибрюшного давления позволяет своевременно выявлять ранние признаки полиорганной недостаточности, что является исключительно важным в коррекции выявленных системных нарушений при панкреатогенном перитоните.

Под нашим наблюдением находились 2053 больных с острым деструктивным панкреатитом. По поводу различных осложнений было оперировано 402 больных, из них 76 пациентов были оперированы повторно. У 27 больных, оперированных повторно по поводу разлитого гнойного панкреатогенного перитонита, с вовлечением в процесс забрюшинной клетчатки, было исследовано внутрибрюшное давление. Весь цифровой материал обработан методом вариационной статистики (Дворин В.В., Клименков А.А., 1985) путем выведения средней арифметической ( $M$ ) расчета среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ) и средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). Вероятность различия ( $P$ ) определяли по таблице Стьюдента – Фишера.

### Результаты и их обсуждение

У 27 больных, оперированных по поводу разлитого гнойного панкреатогенного перитонита, было отмечено повышение внутрибрюшного давления свыше 15 мм рт. ст.

В динамике у них всех было отмечено нарастание внутрибрюшного давления, которое опережало клинические проявления ухудшения общего состояния почти на сутки, что обуславливало необходимость повторного оперативного вмешательства, несмотря на проведение комплексной консервативной терапии, в том числе и антибактериальной.

Из 27, повторно оперированных пациентов, во время релапаротомии было установлено, что у 11 пациентов причиной сохраняющейся внутрибрюшной гипертензии являлся некупированный перитонит, а у 16 пациентов причиной релапаротомии была эндогенная интоксикация, связанная с образованием новых секвестров и формирующихся абсцессов брюшной полости.

Во время операции 11 больным, причиной повторной операции у которых был некупированный перитонит, была выполнена тщательная санация брюшной полости, установлены дренажные трубки для оттока экссудата и измерения внутрибрюшного давления в подпеченочное пространство, полость малого таза справа и слева и левое поддиафрагмальное пространство, операция заканчивалась назоинтестинальной интубацией в целях декомпрессии кишечника.

У 16 больных, причиной повторной операции у которых была эндогенная интоксикация и образование новых секвестров и абсцессов брюшной полости и забрюшинного пространства, были выполнены следующие мероприятия. Санация брюшной полости, вскрытие забрю-

шинного пространства справа и секвестрэктомия (8 наблюдений). В 7 наблюдениях потребовалось вскрытие забрюшинного пространства слева, в 1 случае был вскрыт гнойник в области корня брыжейки.

Проводимое динамическое наблюдение за больными в послеоперационном периоде убедило нас в том, что изменение величины внутрибрюшного давления имеет большое прогностическое значение (табл.).

Как видно из приводимой таблицы, у больных (19 человек), у которых операция привела к выздоровлению, удалось прервать распространение патологического процесса в забрюшинном пространстве и купировать перитонит, величина внутрибрюшного давления постепенно снижалась и достигала практически нормальных значений. У больных (8 человек), у которых оперативное вмешательство не достигло цели, то есть не удавалось купировать перитонит и прогрессирование флегмоны забрюшинного пространства, внутрибрюшное давление продолжало нарастать, что привело к полиорганной недостаточности и их гибели (29,6%).

**Динамика изменений ВБД у больных, повторно оперированных по поводу распространенного панкреатогенного перитонита**

Исход \ ВБД	Число больных	Дни исследования ВБД						
		1	2	3	4–5	6–8	9–11	12–15
Выздоровели	19	17,1+0,3	23,0+0,5***	22,1+0,6***	20,3+0,2**	17,1+0,3	16,2+0,2	14,0+0,1*
Умерли	8	16,9+0,4	22,1+0,8***	23,2+0,7***	24,5+0,6***	25,3+1,0***	26,1+0,9***	28,4+1,1***

\* – обозначены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ); \*\* – обозначена высокая степень достоверности ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – обозначена очень высокая степень достоверности ( $p < 0,001$ ).

### Выводы

1. Оригинальный способ измерения внутрибрюшного давления позволяет получить достоверные результаты у больных с адгезивным процессом брюшной полости при остром деструктивном панкреатите.

2. Наличие у больных с острым деструктивным панкреатитом внутрибрюшного давления до 25 мм рт. ст. служит показанием к повторным оперативным вмешательствам и декомпрессии кишечника.

3. Увеличение интраабдоминального давления выше 25 мм рт. ст. является прогностически

неблагоприятным признаком течения панкреатогенного перитонита и ведет к нарастанию явлений полиорганной недостаточности и гибели больных.

### Литература

1. Литвин, А.А. Прогнозирование инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита с помощью мониторинга внутрибрюшного давления / Г.А. Сенчук [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 92.

2. *Коровин, А.Я.* Синдром абдоминальной компрессии при остром билиарном панкреатите / А.Я. Коровин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 72.

3. *Савченко, Ю.П.* Лечение деструктивного панкреатита при развитии гнойных осложнений / Ю.П. Савченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № (123). – С. 58–60.

4. *Кувда, Е.В.* Роль санаций брюшной полости в лечении распространенного перитонита с учетом мониторинга внутрибрюшного давления : автореф. дисс. ...канд. // Е.В. Кувда – Краснодар, 2013. – 20 с.

5. *Kron, J.L.* The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for re-exploration / J.L. Kron, P.K. Harman, S.P. Nolan // Ann. Surg. – 1984. – 199 (1). – 28–30.

---

Тел.: +7-918-497-06-07

e-mail: GrossArzt@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*С.О. Мазуренко<sup>1</sup>, Н.Н. Кулаева<sup>2</sup>, К.Г. Старосельский<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

## THE IMPACT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

*S.O. Mazurenko<sup>1</sup>, N.N. Kulaeva<sup>2</sup>, K.G. Staroselsky<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> Municipal Hospital 26, Saint-Petersburg, Russia

© С.О. Мазуренко, Н.Н. Кулаева, К.Г. Старосельский, 2014

Вторичный гиперпаратиреоз у больных с хронической болезнью почек приводит к высокообменной гиперпаратиреоидной болезни костей. Недостаточная активность околощитовидных желез сопровождается низкообменной болезнью костей. Оба состояния могут осложняться снижением минеральной плотности костей и переломами. В нашем исследовании была поставлена задача изучения влияния активности околощитовидных желез на костный метаболизм пациентов с хронической болезнью почек, сравнения показателей интактного паратиреоидного гормона в различных группах больных хронической болезнью почек, разделенных по полу, возрасту, продолжительности заместительной почечной терапии и оценка влияния иПТГ на показатели минеральной плотности костей. В исследование было включено 319 пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, которые были разделены на три группы: больные до начала заместительной почечной терапии, пациенты, получающие лечение гемодиализом, и пациенты после трансплантации почки. У каждого пациента были проанализированы показатели интактного паратиреоидного гормона плазмы крови, маркеры костного метаболизма и оценена минеральная плотность костей с применением двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Мы обнаружили, что активность околощитовидных желез повышена у большинства пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии. Группа пациентов, получающих лечение гемодиализом, имела самые высокие значения интактного паратиреоидного гормона плазмы крови. Пациенты с трансплантатом почки имели наименьшие показатели интактного паратиреоидного гормона плазмы крови. Женский пол пациентов, а также длительность заместительной почечной терапии ассоциировались с наиболее высокими показателями интактного паратиреоидного гормона. Превышение паратиреоидного гормона плазмы крови в четыре и более раз в сравнении с нормой сопровождается повышением костного обмена и приводит к снижению минеральной плотности костей.

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, почечные остеодистрофии, костный метаболизм.

Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease leads to high-turnover hyperparathyroid bone disease. Insufficient function of parathyroid glands follows by low-turnover bone disease or pathology of bone mineralization. Both conditions can be complicated by low bone mineral density, fractures. The purpose of the study was evaluation of parathyroid glands function effect on bone metabolism in patients with chronic kidney disease, comparison of serum intact parathyroid hormone in different groups of patients, divided by sex, age and duration of renal replacement therapy and analysis of serum intact parathyroid hormone and bone mineral density relations. 319 patients with chronic kidney disease stage 5 were included in the study and divided on three groups: patients before the start of renal replacement therapy, patients on hemodialysis and patients after kidney transplantation. Serum intact parathyroid hormone, markers of bone metabolism and bone mineral density with dual-energy X-ray absorptiometry were analyzed in each patient. The highest level of serum intact parathyroid hormone was revealed in patient on hemodialysis. The patients with kidney transplants had the lowest

levels of serum intact parathyroid hormone. As result we revealed that activity of parathyroid glands is increased in majority of patients with chronic kidney disease stage 5. Female gender of patients and long term renal replacement therapy were associated with highest level of parathyroid hormone. High bone turnover followed plasma concentration of parathyroid hormone four times higher normal values and was associated with low bone mineral density.

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, bone metabolism.

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) в терминальную стадию осложняется вторичным гиперпаратиреозом [1], приводящим к изменениям минерального и костного обмена. В патогенезе развивающихся нарушений метаболизма костей одинаково важную роль играет как повышенная, так и недостаточная активность околотитовидных желез, приводя к остеодистрофиям с высоким или низким костным обменом [2]. Нарушение функции околотитовидных желез может находить отражение в изменении маркеров костного обмена и минеральной плотности костей на всех этапах ведения больных с хронической болезнью почек: до заместительной почечной терапии, на фоне гемодиализа и после аллотрансплантации почки, изучение которых может в значительной мере облегчить диагностику почечных остеодистрофий, а также анализировать их течение и прогнозировать риск переломов [3, 4].

**Цель исследования** – изучить влияние интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) на маркеры костного обмена и показатели минеральной плотности костей у больных с ХБП перед началом заместительной терапии, на фоне лечения гемодиализом и после трансплантации почки. Сравнить показатели иПТГ в различных группах больных ХБП, разделенных по полу, возрасту, продолжительности заместительной почечной терапии.

## Материалы и методы

Всего обследовано 319 пациентов: 161 мужского и 158 женского пола. Выделено три основные группы: больные с ХБП 5 стадии перед началом заместительной почечной терапии; больные ХБП получавшие заместительную почечную терапию с применением гемодиализа, больные ХБП после трансплантации почек.

В группу больных с терминальной стадией ХБП до получения заместительной терапии были включены 89 пациентов, 47 мужчин и 42 женщины, средний возраст  $43,6 \pm 11,3$  лет с хронической болезнью почек 5 стадии в период подготовки к заместительной почечной терапии.

В группу больных, получавших лечение гемодиализом, вошли 177 больных ХБП (92 мужчины, 85 женщин) в возрасте  $44,3 \pm 10,8$  лет. Средняя продолжительность лечения с момента начала гемодиализа составила  $45,3 \pm 23,5$  месяца, варьируя от 14 до 116 мес.

Группу больных, перенесших удачную трансплантацию почки, составили 53 больных (22 мужчины, 31 женщина), в возрасте от 18 до 56 лет (в среднем  $35,2\% \pm 11,2$ ). Все пациенты до трансплантации различные сроки получали заместительную терапию гемодиализом. После трансплантации почки пациенты получали иммуносупрессивную терапию, которая подбиралась индивидуально и включала один кортикостероидный препарат (обычно метилпреднизолон) и один или два иммуносупрессивных препарата. Средняя суммарная продолжительность лечения с момента начала гемодиализа, включающая срок функционирования трансплантата, составила  $75,3 \pm 31,4$  месяца. Функция трансплантата у всех пациентов оценивалась по клубочковой фильтрации и была нормальной на момент включения в исследование.

Забор крови для исследования изучаемых показателей у диализных пациентов осуществлялся перед началом сеанса гемодиализа. У всех пациентов определялся уровень иПТГ методом ИФА (нормальные лабораторные значения 15–65 пг/мл). Щелочную фосфатазу плазмы крови исследовали колориметрическим методом, остеокальцин – радиоимунным методом, Продукты деградации коллагена 1 типа ( $\beta$ -кросслапсы) определяли иммунологическим методом. У всех больных измеряли концентрацию общего и ионизированного кальция, неорганического фосфата. Также у всех пациентов были исследованы показатели минеральной плотности костей (МПК) методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Discovery W фирмы Hologic, в центре диагностики и лечения остеопороза клинической больницы № 122 ФМБА России).

После сбора всех данных (клинические, лабораторные и денситометрические параметры) были составлены вариационные ряды для каждой группы наблюдения. Для обработки

данных применяли стандартный пакет программы прикладного статистического анализа «StatSoft Statistica v. 6». Для анализа вида распределения количественных данных использовались критерии Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и величины среднеквадратичного отклонения (SD) для переменных, распределение которых соответствовало нормальному. Для описания переменных, распределение которых отклонялось от нормального, использовались медиана (Me) и квартили (25–75%). Межгрупповые различия оценивали с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ) и, там где это требовалось, непараметрических методов анализа (методы Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни).

Зависимости факторов выявляли методами корреляционного анализа. В каждой из приведенных методик критический уровень значимости определен исходя из значения «р» не более 0,05.

### Результаты и их обсуждение

В связи тем, что распределение показателей иПТГ в вариационном ряду существенно отличалось от нормального, для выявления зависи-

мости различных характеристик использовались непараметрические методы анализа.

Самые высокие показатели иПТГ были отмечены в группе больных, получающих лечение гемодиализом. У пациентов с трансплантатом почки были отмечены самые низкие показатели иПТГ (табл. 1).

У большей части обследованных пациентов показатели иПТГ значительно превышали лабораторные нормы для лиц с нормальной функцией почек. Показатели иПТГ в пределах лабораторной нормы были выявлены у 10% больных с ХБП 5 стадии перед заместительной почечной терапией, у 9,2% больных, получающих лечение гемодиализом, и у 11,5% и у пациентов с функционирующим трансплантатом. Повышение иПТГ в 4 и более раза по отношению к верхней границе лабораторной референтной нормы было выявлено у 68,6% в группе больных до начала заместительной терапии, у 75% пациентов, получающих лечение гемодиализом, и у 63,4% пациентов с функционирующим трансплантатом.

Для оценки влияния пола на функцию околощитовидных желез был выполнен сравнительный анализ показателей иПТГ у мужчин и женщин в выделенных группах, результаты которого представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 1

### Показатели иПТГ в группах больных ХБП

Группы	иПТГ пг/мл Медиана (процентили 25–75%)
До начала диализа	389 (142–708)
Гемодиализ	519 (183–1012)
Почечный трансплантат	221 (111–505)

Таблица 2

### Показатели иПТГ у мужчин и женщин с ХБП 5 стадии, до начала заместительной терапии

иПТГ пг/мл	Женщины	Мужчины	Манна – Уитни
Медиана (25–75%)	479 (201–938)	241 (76–549)	P<0,001

Таблица 3

### Показатели иПТГ у мужчин и женщин с ХБП 5 стадии, получающих лечение гемодиализом

иПТГ пг/мл	Женщины	Мужчины	Манна – Уитни
Медиана (25–75%)	551 (211–1089)	368 (139–904)	p<0,05

Таблица 4

### Анализ концентрации иПТГ плазмы крови у мужчин и женщин с терминальной стадией ХБП 5 стадии с почечным трансплантатом

иПТГ пг/мл	Женщины	Мужчины	Манна – Уитни
Медиана (25–75%)	339 (122–531)	289 (74 –521)	p<0,05

Во всех группах пациентки женского пола имели более высокие показатели иПТГ в сравнении с пациентами мужского пола.

Выполнен корреляционный анализ антропометрических показателей: роста (см), массы тела (кг) и индекса массы тела ( $\text{кг}/\text{см}^2$ ) пациентов с показателями иПТГ плазмы крови. В группе больных, получающих лечение гемодиализом, была выявлена слабая, но достоверная отрицательная корреляция показателей иПТГ с ростом ( $r = -0,16$ ;  $p < 0,01$ ) и массой тела больных ( $r = -0,12$ ;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с почечным трансплантатом выявлена отрицательная корреляция иПТГ плазмы с возрастом больных на момент исследования ( $R = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Подобной зависимости в группах больных с ХБП до начала заместительной почечной терапии и получающих лечение гемодиализом получено не было.

Для изучения влияния продолжительности заместительной почечной терапии на показатели иПТГ был выполнен корреляционный анализ, который показал достоверную зависимость в группе больных, получающих лечение гемодиализом ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с трансплантатом почки подобной зависимости обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). У больных, получающих лечение гемодиализом, показатели неорганического фосфата в плазме крови коррелировали положительно ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,001$ ), а показатели ионизированного кальция, отри-

цательно ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ) с иПТГ, при этом достоверной зависимости концентрации общего кальция крови от иПТГ получено не было ( $p > 0,05$ ). У пациентов с трансплантатом почки выявлена отрицательная корреляция концентрации фосфатов плазмы от иПТГ ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ), однако статистически достоверной зависимости от концентрации общего и ионизированного кальция от иПТГ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Для оценки влияния иПТГ на костный обмен выполнен корреляционный анализ зависимости маркеров костного обмена (щелочной фосфатазы, остеокальцина и  $\beta$ -кросслапса) от иПТГ (табл. 5, 6, 7). Во всех группах общая фосфатаза демонстрировала положительную зависимость от показателей иПТГ. В группе пациентов с функционирующим трансплантатом почки (табл. 7)  $\beta$ -кросслапсы лучше коррелировали с иПТГ, несколько в меньшей степени с иПТГ коррелировала щелочная фосфатаза. Однако иПТГ не коррелировал с уровнем остеокальцина.

Щелочная фосфатаза оказалась самым чувствительным маркером костного метаболизма, реагирующим на повышение иПТГ. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что щелочная фосфатаза превышала нормальные лабораторные показатели при повышении иПТГ в четыре и более раза в сравнении с верхней границей лабораторной нормы.

Таблица 5

**Влияние иПТГ на маркеры костного обмена у больных ХБП 5 стадии до начала гемодиализа**

	Щелочная фосфатаза Ед/л	Остекальцин нг/л	$\beta$ -кросслапы нг/л
	Коэффициент ранговой корреляции		
иПТГ пг/мл	$R = +0,53$ ; $p < 0,001$	$R = +0,43$ ; $p < 0,01$	$R = +0,42$ ; $p < 0,05$

Таблица 6

**Влияние иПТГ на маркеры костного обмена у больных ХБП, получающих лечение гемодиализом**

	Щелочная фосфатаза Ед/л	Остекальцин нг/л	$\beta$ -кросслапы нг/л
	Коэффициент ранговой корреляции		
иПТГ пг/мл	$R = +0,64$ ; $p < 0,001$	$R = +0,55$ ; $p < 0,001$	$R = +0,42$ ; $p < 0,001$

Таблица 7

**Влияние иПТГ на маркеры костного обмена у больных с трансплантатом почки**

	Щелочная фосфатаза Ед/л	Остекальцин нг/л	$\beta$ -кросслапы нг/л
	Коэффициент ранговой корреляции		
иПТГ пг/мл	$R = +0,56$ ; $p < 0,01$	$R = +0,27$ ; $p > 0,05$	$R = +0,59$ ; $p < 0,001$

Для оценки влияния иПТГ на минеральную плотность костей изученных пациентов был использован индекс Z, который позволяет сравнивать изменения МПК пациентов различных групп.

Корреляционный анализ показал, что в группе больных с ХБП 5 стадии до начала заместительной почечной терапии иПТГ отрицательно влиял на показатели МПК костей предплечья. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, иПТГ отрицательно коррелировал с индексом Z всех исследованных отделов скелета (табл. 11). Однако наиболее выражено эта корреляция проявлялась в отношении минеральной плотности костей предплечья. У пациентов с трансплантатом почки достоверная отрицательная зависимость была выявлена только в отношении минеральной плотности шейки бедренной кости.

Вторичный гиперпаратиреоз – основная причина развития почечной остео дистрофии с высоким костным обменом [5], недостаточная активность околощитовидных желез приводит к развитию болезни со сниженным костным обменом [6]. Другая проблема, на которую влияет нарушение функции околощитовидных желез, – кальцификация сосудов, развивается параллельно снижению минеральной плотности костей и приводит к повышению риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [7]. иПТГ и щелочная фосфатаза – надежные индикаторы активности костного обмена. Пониженный уровень иПТГ и щелочной фосфатазы достаточно точно предсказывает «динамическую болезнь» костей со сниженным обменом [8], в то время как сочетание повышенной активности щелочной фосфатазы и паратиреоидного

Таблица 8

**Результаты денситометрии в больных с ХБП до начала гемодиализа**

Показатель		Предплечье	Позвонки L1–L4	Бедро
Z	M±SD	-0,3 ± 1,4	-0,6±1,4	-0,5±1,0
	Диапазон	-4,2... +2,8	-4,7... +3,6	-3,9... +2,8

Таблица 9

**Результаты денситометрии пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом**

Показатель		Предплечье	Позвонки L1–L4	Бедро
Z	M±SD	-1,5±1,8	-0,9±1,6	-0,9±1,2
	Диапазон	-7,1... +3,2	-6,7... +4,4	-5,6... +3,2

Таблица 10

**Результаты денситометрии костей с трансплантатом почки**

Показатель		Предплечье	Позвонки L1–L4	Бедро
Z	M±SD	-2,0±1,7	-1,7±1,2	-1,3±1,1
	Диапазон	-6,2... +2,7	-5,1... +3,9	-3,3... +2,7

Таблица 11

**Влияние иПТГ на индекс Z больных с ХБП, получающих лечение гемодиализом**

Анализируемая зона и показатель		иПТГ	
		Кэффицент Спирмена R	p
Критерий Z	Предплечье (общий анализ)	-0,42	p<0,001
	Позвоночник L1–L4	-0,31	p<0,001
	Бедренная кость (общий анализ)	-0,28	p<0,001
	Шейка бедренной кости	-0,24	p<0,01
	Большой вертел	-0,21	p<0,01
	Межвертельная зона	-0,31	p<0,001

гормона наблюдается при высокообменной гиперпаратиреодной болезни костей [5]. В представленном исследовании у большей части пациентов с ХБП 5 стадии обнаружены повышенные концентрации иПТГ с самыми высокими значениями в группе больных, получающих лечение гемодиализом, а с минимальными – у пациентов с почечным трансплантатом. Пациентки женского пола имели более высокие значения иПТГ в группе пациенток до начала заместительной почечной терапии и в группе больных, получающих лечение гемодиализом. Эти находки согласуются с наблюдениями других исследователей [9]. Показатели иПТГ плазмы крови положительно коррелировали с продолжительностью заместительной почечной терапии в группе больных, получающих лечение гемодиализом, но не в группе пациентов с почечным трансплантатом. В группе пациентов, получающих лечение гемодиализом, уровень иПТГ плазмы крови положительно коррелировал с фосфором и отрицательно – с кальцием плазмы крови. У пациентов с трансплантатом почки уровень иПТГ отрицательно коррелировал с фосфором плазмы крови, что может быть объяснено сниженной реабсорбцией фосфатов в канальцах почечного трансплантата под влиянием паратиреоидного гормона. Влияние иПТГ на костный обмен подтверждается корреляциями его концентрации в плазме крови с активностью маркеров костного обмена. Остеокальцин у пациентов с почечным трансплантатом не продемонстрировал достоверной корреляции с иПТГ, что, вероятно, связано с подавляющим влиянием иммуносупрессантов и кортикостероидов на синтез этого метаболита [10]. Остальные маркеры костного обмена положительно коррелировали с иПТГ во всех выделенных группах. Дисперсионный анализ показателей щелочной фосфатазы у пациентов с различными показателями иПТГ крови обнаружил, что щелочная фосфатаза превышала лабораторные нормы при значениях иПТГ, в 4 и более раз превышающих верхнюю границу его лабораторной нормы. Выявленная зависимость согласуется с выводами исследований, основанных на гистопатологической оценке костного обмена, которые обнаружили, что для поддержания нормального обмена костной ткани у больных с ХБП 5 стадии необходим уровень иПТГ, не менее чем 3–4 раза превышающий нормальные значения [11]. Корреляционный анализ показал отрицательную связь иПТГ с показателями минеральной плотности костей всех оцениваемых отделов скелета больных, получающих лечение

гемодиализом (см. табл. 8). В группе больных с ХБП 5 стадии до начала заместительной почечной терапии иПТГ слабо отрицательно коррелировал только с минеральной плотностью костей предплечья. У пациентов с почечным трансплантатом зависимости показателей минеральной плотности костей от уровня иПТГ обнаружить не удалось. Влияние иПТГ на костную ткань у пациентов с АТП достаточно противоречиво. С одной стороны, иПТГ – это основной анаболик костной ткани и его снижение может отрицательно сказываться на костном обмене, приводя к потере МПК и переломам, так как недостаточный уровень иПТГ лишает остеобласты анаболического влияния и делает кость более уязвимой отрицательному действию глюкокортикоидных препаратов [12]. С другой стороны, постоянная секреция иПТГ, наблюдаемая при вторичном гиперпаратиреозе, оказывает катаболический эффект на кость, приводя к потере костной массы [3]. Объяснить влияние иПТГ у больных с ХБП до начала заместительной почечной терапии только на кости предплечья можно кратковременной историей вторичного гиперпаратиреоза у этой категории пациентов. Отсутствие корреляции уровня иПТГ крови с показателями минеральной плотности костей у пациентов с почечным трансплантатом, может быть обусловлено активностью других, еще более значимых факторов, таких как иммуносупрессивная терапия, которая оказывает сильное действие на костный обмен [12].

### Выводы

1. Паратиреоидный гормон является основным регулятором костного обмена у больных с ХБП, но превышение его содержания в плазме крови в четыре и более раза сопровождается значительным повышением активности щелочной фосфатазы, отражающей высокий костный обмен.
2. Пациентки женского пола имеют в среднем более высокие показатели активности околотитовидных желез, что может отрицательно сказываться на состоянии их костной ткани.
3. Повышенная активность околотитовидных желез отрицательно сказывается на показателях минеральной плотности костей больных, получающих лечение гемодиализом. В группе больных с ХБП до начала заместительной почечной терапии отрицательное влияние иПТГ проявилось только для костей предплечья, а в группе пациентов с АТП – для шейки бедренной кости.

**Литература**

1. *Cunningham, J.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options / J. Cunningham, F. Locatelli, M. Rodriguez // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6. – P. 913–921.
2. *Marx, S.J.* Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders / Marx S.J. // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1863–1875.
3. *Мазуренко, С.О.* Результаты многолетнего изучения показателей минеральной плотности костей у больных с терминальной стадией хронической болезни почек / С.О. Мазуренко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11., Выпуск 4. – 2006. – С. 17–33.
4. *Jamal, S.A.* Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis / S.A. Jamal, J.A. Hayden, J. Beyene // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49. – P. 674–681.
5. *Moorthi, R.N.* CKD-mineral and bone disorder: core curriculum. / R.N. Moorthi, S.M. Moe // 2011. Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58. – P. 1022–1036.
6. *Cannata-Andia, J.B.* Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover / J.B. Cannata-Andia // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – Suppl. 5. – P. 15–17.
7. *Mazurenko, S.O.* Bone mineral density in end-stage renal disease patients is a predictor of cardiovascular mortality / S.O. Mazurenko, A.A. Enkin, A.N. Vasiliev // Bone. – Vol. 48. – 2011. – Supplement 2. – P. 200.
8. *Couttenye, M.M.* Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients / M.M. Couttenye [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 1065–1072.
9. *Lomonte, C.* Female hemodialysis patients have increased risk of nodular hyperplasia of parathyroid glands / C. Lomonte [et al.] // J. Nephrology. – 2005. – Vol. 18. – P. 92–95.
10. *Bryer, H.* Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat / H. Bryer [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1995. – Vol. 10. – P. 132–138.
11. *Sprague, S.M.* The Case for Routine Parathyroid Hormone Monitoring / S.M. Sprague, S.M. Moe // CJASN. – 2013. – Vol. 8. – P. 313–318.
12. *Mainra, R.* Individualized Therapy to Prevent Bone Mineral Density Loss after Kidney and Kidney-Pancreas Transplantation / R. Mainra, G.J. Elder // CJASN. – 2010. – Vol. 5. – P. 117–124.

---

*С.О. Мазуренко*

*Тел.: +7-911-794-28-45*

*e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru*

## ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ ОСЕВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ ФОРМЫ НОГ

*М.А. Чернявский, О.Г. Тетерин, Д.А. Маланин*

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

## LIFE QUALITY DYNAMICS OF PATIENT'S WITH SMALL AXIAL DEFORMATION OF LOWER EXTREMITIES IN A PROCESS OF LEGS FORM CORRECTION

*M.A. Chernyavskiy, O.G. Teterin, D.A. Malanin*

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

© М.А. Чернявский, О.Г.Тетерин, Д.А. Маланин, 2014

В статье приведены результаты сравнительного анализа показателей качества жизни у 120 пациентов до и после анатомопараметрически успешной оперативной коррекции косметических деформаций голени во время нахождения в стационаре, а также через 8–12 месяцев после выписки. Коррекция осуществлялась исправлением малых осевых деформаций (в пределах 10–15°) в аппаратах внешней фиксации. Инструментом для изучения качества жизни был выбран опросник ВОЗ КЖ-100. Выявлены особенности динамики качества жизни в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах пациентов, подвергшихся исправлению формы ног по косметическим показаниям. Установлено, что в период нахождения пациентов в стационаре после оперативной коррекции эстетических дефектов голени, существенного изменения общего качества жизни не произошло, однако изменилась структура его профиля: повысились показатели психологической сферы, социальных взаимоотношений, снизились показатели физической сферы, уровня независимости. В отдаленном послеоперационном периоде улучшение формы ног повысило качество жизни пациентов за счет психологической сферы, оценки окружающей среды, социальных взаимоотношений, духовной сферы. В связи с этим необходимо принять ряд мер по преодолению факторов, снижающих качество жизни пациентов в период их нахождения в стационаре: уменьшение боли, улучшение подвижности, качества сна и комфортабельности стационара. Одним из направлений дальнейшего улучшения результатов комплексной реабилитации пациентов с малыми деформациями нижних конечностей должно стать изучение их психосоциальных особенностей.

**Ключевые слова:** качество жизни, коррекция малых деформаций голени, ортопедическая косметология, эстетическая ортопедия.

The paper discusses the findings of a comparative study of life quality of 120 patients prior to and after successful surgical correction of cosmetic shin deformity during their hospital stay, as well as 8–12 months after discharge. Minor axial deformities (within 10–15°) were corrected with external fixation appliances. The quality of life was studied using the WHOQOL-BREF. We revealed the specifics of quality of life dynamics in the near and remote postoperative period for patients undergoing leg shape correction for esthetic reasons. It was established that during their hospital stay after surgical correction of esthetic shin deformity, the patients showed no significant change in the general quality of life; however, its profile changed: psychological and social relations markers were higher, independence level and physical markers were reduced. In the remote postoperative period, the improved leg shape boosted the patients' quality of life due to the psychological sphere, the evaluation received from the environment. In this respect, a number of measures need to be taken to bear down the factors that bring down the quality of life of patients during their hospital stay: pain relief, motility improvement, sleep quality and overall comfort. Studying the psychosocial features of patients with minor leg deformities should promote the outcomes of their complex rehabilitation.

**Key words:** life quality, surgical correction of minor shin deformity, orthopedic cosmetology, esthetic orthopedics.

### Введение

Важнейшей социально одобряемой формой телесной практики в последние десятилетия становится эстетическая хирургия [1–4]. Ее раз-

дел, занимающийся проблемами исправления врожденных или приобретенных деформаций конечностей человека, а также их коррекцией (удлинением, выпрямлением) с эстетическими

целями, называется антропометрическая (ортопедическая) косметология.

Среди обращающихся к ортопедическим косметологам наблюдается рост числа пациентов, желающих улучшить форму ног. Наиболее распространенным дефектом у них является варусная деформация голеней [5, 6]. Малые осевые деформации в пределах 10–15° при нормальных пропорциях тела и хорошо развитых мышцах можно рассматривать с анатомической точки зрения как вариант нормы [5–9]. Косметические недостатки данных пациентов трудно считать патологией в узко ортопедическом смысле этого слова и квалифицировать их как заболевание, еще труднее оценить результат их коррекции. Если для ортопеда-косметолога результат – это формирование согласованной с пациентом формы ног, то для пациента качественная медицинская услуга является этапом в достижении конечной цели, то есть является для него не заключительным, а промежуточным последствием, не результатом, а ситуацией составления интуитивного прогноза достижения конечной цели – улучшения качества жизни [1, 4, 10].

**Цель исследования:** изучить изменения качества жизни пациентов в процессе коррекции малых осевых деформаций нижних конечностей.

#### Материалы и методы

В 2009–2011 гг. во втором ортопедическом отделении МУЗ ГКБ №3 г. Волгограда нами было проведено динамическое комплексное изучение качества жизни 120 пациентов, обратившихся для коррекции варусной деформации голеней по косметическим показаниям. При поступлении в стационар у всех наблюдаемых, помимо изучения стандартных анатомопараметрических и общеклинических данных, исследовалось качество жизни (КЖ) с помощью опросника ВОЗ КЖ-100 и оценивалось в баллах [11, 12]. Данный опрос проводился повторно через 10–14 дней после окончания этапной коррекции, выполняемой по методике, детально разработанной М.Ф. Егоровым, О.Г. Тетериним, с использованием аппаратов внешней фиксации [5, 8]. Кроме того, через 8–12 месяцев после выписки респондентам было предложено пройти тестирование КЖ посредством электронной почты (102 пациента приняли участие в катанестическом исследовании). В период нахождения в стационаре лиц женского пола было 109 (90,8%), мужского – 11 (9,2%), в отдален-

ном послеоперационном периоде – 94 (92,2%) и 8 (7,8%) соответственно. Возраст пациентов колебался от 16 до 39 лет. Средний возраст на стационарном этапе составлял  $28,78 \pm 0,45$  лет, в отдаленном послеоперационном периоде –  $28,76 \pm 0,45$  лет. Распределение респондентов в зависимости от их принадлежности к определенным профессиональным группам в период стационарного лечения был следующим: работников коммерческих организаций – 78 (65%), неработающих – 13 (10,8%), служащих бюджетных учреждений – 9 (7,5%), рабочих – 6 (5%), учащихся – 3 (2,5%), прочих – 11 (9,2%). Через 8–12 месяцев после выписки состав профессиональных групп немного изменился: работников коммерческих организаций стало 68 (66,6%), неработающих – 11 (10,8%), служащих бюджетных учреждений – 7 (6,9%), рабочих – 5 (4,9%), учащихся – 2 (2,0%), прочих – 9 (8,8%).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ EXCEL, 2003. Итоговые показатели представлены в виде среднего значения ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Суммарная оценка качества жизни и его сфер в динамике наблюдения представлена в таблице.

При статистическом анализе итогового показателя КЖ было выявлено достоверное его повышение с исходных  $87,96 \pm 0,98$  баллов до  $99,55 \pm 0,91$  в отдаленном послеоперационном периоде ( $p \leq 0,05$ ). Исходно по сферам опросника ВОЗ КЖ-100 определены самые высокие показатели уровня независимости ( $17,25 \pm 0,22$  балла); самые низкие показатели психологической сферы ( $12,78 \pm 0,26$ ). Отмечено достоверное устойчивое повышение показателей психологической сферы (с  $12,78 \pm 0,26$  баллов при поступлении в стационар до  $15,05 \pm 0,19$  через 10–14 дней после окончания этапной коррекции и до  $15,89 \pm 0,21$  в отдаленном послеоперационном периоде ( $p \leq 0,05$ )), социальных взаимоотношений (с  $14,84 \pm 0,26$  баллов до  $15,66 \pm 0,2$  и  $15,93 \pm 0,25$  соответственно ( $p \leq 0,05$ )); достоверное повышение в отдаленном послеоперационном периоде показателей субъективной оценки КЖ (с  $14,76 \pm 0,23$  до  $16,13 \pm 0,15$  баллов ( $p \leq 0,05$ )), оценки окружающей среды (с  $14,29 \pm 0,26$  до  $15,78 \pm 0,23$  баллов ( $p \leq 0,05$ )), духовной сферы (с  $16,08 \pm 0,30$  до  $17,14 \pm 0,24$  баллов ( $p \leq 0,05$ )); достоверное снижение в ближай-

шем послеоперационном периоде и повышение в отдаленном показателях физической сферы (с  $15,48 \pm 0,26$  баллов исходно до  $13,71 \pm 0,31$  и до  $16,34 \pm 0,21$  баллов соответственно ( $p \leq 0,05$ )); достоверное снижение в ближайшем послеоперационном периоде (при отсутствии явных отличий в отдаленном периоде) показателей уровня независимости (с  $17,25 \pm 0,22$  до  $14,48 \pm 0,28$  баллов ( $p \leq 0,05$ )).

Сравнительная оценка КЖ по субсферам опросника ВОЗКЖ-100 выявила последовательное повышение показателей следующих субсфер: «отрицательные эмоции» (F8) (с  $12,16 \pm 0,23$  баллов при поступлении в стационар до  $14,79 \pm 0,20$  через 10–14 дней после окончания этапной коррекции и до  $16,25 \pm 0,25$  в отдаленном послеоперационном периоде ( $p \leq 0,05$ )); «свобода, физическая безопасность и защищенность» (F16) (с  $13,36 \pm 0,34$  баллов до  $15,1 \pm 0,20$  и  $16,5 \pm 0,27$  соответственно ( $p \leq 0,05$ )); «возможности для отдыха и развлечений и их использование» (F21) (с  $13,28 \pm 0,30$  баллов до  $14,64 \pm 0,17$  и до  $16,16 \pm 0,17$  ( $p \leq 0,05$ )); «практическая социальная поддержка» (F14) (с  $14,13 \pm 0,28$  баллов до  $15,26 \pm 0,17$  и  $16,17 \pm 0,24$  баллов соответственно ( $p \leq 0,05$ )).

Устойчивое повышение, начиная с ближайшего послеоперационного периода, наблюдалось в субсферах: «образ тела и внешность» (F7) (с  $10,31 \pm 0,28$  баллов до операции до  $16,38 \pm 0,24$  через 10–14 дней после окончания коррекции и до  $16,77 \pm 0,23$  баллов через 8–12 месяцев после выписки из стационара ( $p \leq 0,05$ )); «самооценка» (F6) (с  $12,39 \pm 0,29$  баллов до  $15,39 \pm 0,16$  и  $15,51 \pm 0,17$  соответственно ( $p \leq 0,05$ )); «окружающая среда вокруг» (F22) (с  $13,72 \pm 0,20$  баллов

до  $15,28 \pm 0,25$  и  $15,61 \pm 0,26$  баллов соответственно ( $p \leq 0,05$ )).

В некоторых субсферах отмечено достоверное снижение показателей в ближайшем послеоперационном периоде при отсутствии явных отличий в отдаленном, а именно: «подвижность» (F9) ( $18,27 \pm 0,22$  балла до операции,  $12,72 \pm 0,25$  балла через 10–14 дней после окончания коррекции ( $p \leq 0,05$ ) и  $18,96 \pm 0,17$  балла через 8–12 месяцев после выписки из стационара); «сон и отдых» (F3) ( $17,56 \pm 0,29$  балла,  $13,78 \pm 0,36$  балла ( $p \leq 0,05$ ) и  $18,01 \pm 0,30$  балла); «окружающая среда дома» (F17) ( $16,7 \pm 0,26$  балла,  $14,65 \pm 0,18$  балла ( $p \leq 0,05$ ) и  $16,72 \pm 0,24$  соответственно).

В одной из субсфер – «физическая боль и дискомфорт» (F1) отмечено достоверное снижение показателей в ближайшем послеоперационном периоде и повышение их в отдаленном ( $13,96 \pm 0,27$  балла до операции,  $12,7 \pm 0,31$  балла через 10–14 дней после окончания коррекции и  $15,5 \pm 0,14$  балла через 8–12 месяцев после выписки из стационара ( $p \leq 0,05$ )).

В ряде субсфер отмечалось достоверное повышение показателей в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с исходным, в частности: «финансовые ресурсы» (F18) ( $11,8 \pm 0,27$  балла до операции и  $13,44 \pm 0,24$  балла через 8–12 месяцев после выписки из стационара ( $p \leq 0,05$ )); «положительные эмоции» (F4) ( $13,94 \pm 0,15$  балла и  $15,25 \pm 0,17$  балла ( $p \leq 0,05$ )); «жизненная активность, энергия и усталость» (F2) ( $14,92 \pm 0,22$  балла и  $15,52 \pm 0,18$  балла ( $p \leq 0,05$ )); «транспорт» (F23) ( $14,54 \pm 0,33$  балла и  $15,87 \pm 0,34$  балла ( $p \leq 0,05$ )); «личные отношения» (F13) ( $15,88 \pm 0,26$  балла и  $16,79 \pm 0,25$  балла соответственно ( $p \leq 0,05$ )).

### Суммарная оценка сфер качества жизни в динамике (в баллах)

Сферы ВОЗ КЖ-100	До операции (n = 120)	Через 10–14 дней после окончания коррекции (n = 120)	Через 8–12 месяцев после выписки из стационара (n = 102)
Показатели субъективной оценки КЖ	$14,76 \pm 0,23$	$15,17 \pm 0,15$	$16,13 \pm 0,15$
Показатели физической сферы	$15,48 \pm 0,26$	$13,71 \pm 0,31$	$16,34 \pm 0,21$
Показатели психологической сферы	$12,78 \pm 0,26$	$15,05 \pm 0,19$	$15,89 \pm 0,21$
Показатели уровня независимости	$17,25 \pm 0,22$	$14,48 \pm 0,28$	$17,94 \pm 0,19$
Показатели социальных взаимоотношений	$14,84 \pm 0,26$	$15,66 \pm 0,2$	$15,93 \pm 0,25$
Показатели окружающей среды	$14,29 \pm 0,26$	$14,46 \pm 0,19$	$15,78 \pm 0,23$
Показатели духовной сферы	$16,08 \pm 0,30$	$15,38 \pm 0,27$	$17,14 \pm 0,24$
Итоговое значение КЖ	$87,96 \pm 0,98$	$86,94 \pm 0,84$	$99,55 \pm 0,91$

Таким образом установлено, что в период нахождения пациентов в стационаре после оперативной коррекции эстетических дефектов голеней существенного изменения общего качества жизни не произошло, однако изменилась структура его профиля: повысились показатели психологической сферы, социальных взаимоотношений за счет субсфер: «образ тела и внешность», «отрицательные эмоции», «самооценка», «свобода, физическая безопасность и защищенность», «возможности для отдыха и развлечений и их использование», «практическая социальная поддержка», «окружающая среда вокруг (загрязненность/шум/климат/привлекательность)»; снизились показатели физической сферы, уровня независимости за счет субсфер: «физическая боль и дискомфорт», «подвижность», «сон и отдых», «окружающая среда дома».

В отдаленном послеоперационном периоде улучшение формы ног повысило качество жизни пациентов за счет психологической сферы, оценки окружающей среды, социальных взаимоотношений, духовной и физической сфер. Повысились показатели субсфер: «образ тела и внешность», «отрицательные эмоции», «самооценка», «свобода, физическая безопасность и защищенность», «возможности для отдыха и развлечений и их использование», «практическая социальная поддержка», «окружающая среда вокруг (загрязненность/шум/климат/привлекательность)», «финансовые ресурсы», «положительные эмоции», «жизненная активность, энергия и усталость», «транспорт», «личные отношения», «физическая боль и дискомфорт».

### Выводы

1. В период нахождения пациентов в стационаре существенного изменения общего качества жизни не произошло, однако повысились показатели психологической сферы, социальных взаимоотношений, снизились показатели физической сферы, уровня независимости.

2. Оперативная коррекция осевых деформаций нижних конечностей улучшает качество жизни большинства пациентов в отдаленном послеоперационном периоде за счет психологической сферы, оценки окружающей среды, социальных взаимоотношений, духовной и физической сфер.

3. Необходимо принять ряд мер по преодолению факторов, снижающих качество жизни пациентов в период их нахождения в стациона-

ре: уменьшение боли, улучшение подвижности, качества сна и комфортабельности стационара.

4. Одним из направлений дальнейшего улучшения результатов комплексной реабилитации пациентов с малыми деформациями нижних конечностей должно стать изучение их психосоциальных особенностей.

### Литература

1. Белоусов, А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А.Е. Белоусов. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 744 с.

2. Цепколенко, В.А. Пластическая эстетическая хирургия. Современные аспекты / В.А. Цепколенко, В.В. Грубник, К.П. Пшениснов. – К. : Здоров'я, 2000. – 238 с.

3. Гасанов, А.Г. Социальные условия и медицинские возможности развития отечественной эстетической хирургии : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Г. Гасанов. – Волгоград, 2007. – 22 с.

4. Баранская, Л.Т. Клинико-психологический анализ ценностно-смысловой направленности личности пациентов эстетической хирургии / Л.Т. Баранская // Сибирский психологический журнал. – 2008. – № 29. – С. 57–62.

5. Тетерин, О.Г. Новые технологии при коррекции осевых деформаций нижних конечностей : автореферат дисс. ... д-ра. мед. наук / О.Г. Тетерин. – Самара, 2005. – 43 с.

6. Артемьев, А.А. Эстетическая и реконструктивная хирургия нижних конечностей / А.А. Артемьев. – М.; ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 248 с.

7. Воробьев, В.П. Анатомия человека / В.П. Воробьев. – М. : Медгиз, 1932. – Т. 1. – 702 с.

8. Егоров, М. Ф. Ортопедическая косметология / М.Ф. Егоров, А.П. Чернов, М.С. Некрасов. – М. : Издательский центр «Федоров», 2000. – 192 с.

9. Соломин, Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова / Л.Н. Соломин. – СПб. : Морсар АВ, 2005. – 521 с.

10. Чернявский, М.А. Биоэтические проблемы оперативной коррекции малых деформаций нижних конечностей / М.А. Чернявский, О.Г. Тетерин, А.Д. Макаров // Биоэтика. – 2013. – № 1. – С. 46–50.

11. Новик, А.А. Оценка качества жизни в медицине / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.И. Ионова // Клиническая медицина. – 2000. – С. 10–13.

12. Aaronson, N.K. Quality of life what is it? How should it be measured? / N.K. Aaronson // Oncology. – 1988. – Vol. 69, No. 2. – P. 76.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА И КОРТИЗОЛА У ЖЕНЩИН С ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА «ИЗОТРЕТИНОИН»

*В.В. Панова, В.Л. Пастушенков*

ООО «Клиника пластической хирургии», Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF PROLACTIN AND CORTISOL LEVELS IN WOMEN WITH ACNE VULGARIS OF VARYING DEGREES OF SEVERITY OF THE DISEASE WHEN USING THE DRUG ISOTRETINOIN

*V.V. Panova, V.L. Pastushenkov*

LLC «Plastic Surgery Clinic», Saint-Petersburg, Russia

© В.В. Панова, В.Л. Пастушенков, 2014

В исследовании принимали участие 83 женщины, больные вульгарными угрями I степени тяжести (легкая степень) заболевания, не поддающиеся терапии стандартными методами, и 56 больных – II степени тяжести (средняя степень) заболевания и показаниями к назначению препарата «Изотретиноин». Легкая степень тяжести характеризовалась устойчивостью к другим методам лечения и в некоторых случаях осложнялась появлением на коже рубцовых изменений. Группу контроля составили 11 здоровых женщин. Препарат «Изотретиноин» назначался в дозе, которая индивидуально подбиралась для каждой больной исходя из массы тела (0,5 мг/кг в сутки). Всем больным вульгарными угрями разной степени тяжести исследовались пролактин и кортизол до начала, через 3 и 6 месяцев лечения препаратом «Изотретиноин». Отмечено повышение уровня кортизола на 36,68% у больных вульгарными угрями второй степени тяжести заболевания до начала лечения, на 29,03% через три и на 22,40% через шесть месяцев применения препарата «Изотретиноин», по сравнению с группой первой степени тяжести и прямо пропорционально выраженности клинических проявлений. Концентрация пролактина достоверно не менялась. Степень тяжести заболевания у женщин, больных вульгарными угрями, можно оценить по повышению концентрации кортизола. Препарат «Изотретиноин» на концентрацию гормонов пролактин и кортизол не влиял.

**Ключевые слова:** заболевание, вульгарные угри, пролактин, кортизол, изотретиноин, гормоны, степень тяжести.

The study involved 83 female patients, acne vulgaris I severity (mild) disease not amenable to standard methods of therapy and 56 patients II severity (medium) diseases and indications for prescribing isotretinoin. Easy severity characterized resistant to other treatments, and in some cases complicated by the appearance of the skin scarring. Control group consisted of 11 healthy women. The drug was administered at a dose of isotretinoin, which was chosen individually for each patient, based on body weight (0.5 mg/kg per day). All patients acne vulgaris of varying severity were studied prolactin and cortisol before and after 3 and 6 months of treatment with isotretinoin. An increase in cortisol levels at 36.68 % in patients with acne vulgaris of second severity of the disease before treatment, to 29.03 % after three and 22.40 % after six months of the drug isotretinoin group compared with the first degree and is directly proportional to clinical manifestations. Prolactin concentration was not significantly changed. The severity of the disease in women with acne vulgaris can be estimated by increasing the concentration of cortisol. The drug concentration isotretinoin hormones cortisol and prolactin are not affected.

**Key words:** disease, acne vulgaris, prolactin, cortisol, isotretinoin, hormones, severity.

### Введение

Учитывая мультифакториальность и полиэтиологичность заболевания вульгарными угрями, в настоящее время врачи многих специаль-

ностей занимаются его лечением и это не только дерматологи, но и эндокринологи, гастроэнтерологи, гинекологи, косметологи. Ведь зачастую для получения терапевтического эффекта

необходим комплексный подход к диагностике и лечению не только кожи, но и органов желудочно-кишечного тракта, желез внутренней секреции и других органов, влияющих на функциональную активность сальных желез.

В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями вульгарными угрями, что является не только отдельной нозологической формой, подлежащей соответствующей терапии, но и социально значимой проблемой [1].

За последнее время, по наблюдениям дерматологов, обращаемость пациентов с угревой болезнью значительно возросла [2]. Чувство собственной неполноценности, депрессии, раздражительность, повышенная обидчивость зачастую даже усугубляют течение заболевания. Качество жизни – это понятие обобщающее, в медицинском аспекте оно отражает функциональное состояние организма человека в связи с болезнью, в данном случае непосредственно с вульгарными угрями. По данным исследований, у пациентов, страдающих данной патологией, особенно со среднетяжелым и тяжелым течением, показатель качества жизни значительно снижен [3]. Многие пациенты отмечают выраженное чувство беспокойства и повышенную раздражительность. Можно отметить такой показатель, как суицидальные попытки: в группе пациентов с тяжелой формой заболевания за 8 лет этот показатель составил 2%. В группе с легкой и среднетяжелой степенью вульгарных угрей преобладала неуверенность в себе, такие люди становятся нерешительными, избегают общения с окружающими [4]. Особенно у женщин это заболевание может иметь большое значение при создании семьи, трудоустройстве и т.д. и таких пациентов, по данным О.Л. Иванова, около 40–50% [5].

Несмотря на то, что этиология и патогенез этого заболевания хорошо изучены и существуют многочисленные способы и методы лечения, начиная от дерматологической и косметологической терапии, заканчивая гормональными способами воздействия, эта проблема остается на данный момент очень актуальной. В настоящее время широко распространена наружная терапия, применяющаяся для коррекции эстетических дефектов, которая дает неплохой результат при начальных стадиях заболевания [6, 7].

Для получения стойкого эффекта применение только наружного лечения, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах, бывает не-

достаточно, требуется комплексный подход и назначение соответствующей диагностики.

Препарат «Изотретиноин» активно применяется для лечения вульгарных угрей, но до сих пор механизм действия этого препарата полностью не выяснен. Наша работа позволит определить значение пролактина и кортизола в патогенезе развития заболевания вульгарными угрями и выявить влияние изотретиноина на их содержание. Пролактин отвечает за торможение овуляторного цикла, ингибируя секрецию фолликулостимулирующего гормона, снижает секрецию эстрогенов фолликулами яичников и секрецию прогестерона желтым телом, что может играть важную роль при развитии заболевания вульгарными угрями. Кортизол – гормон, участвующий во многих биохимических реакциях в организме, являющийся гормоном стресса. Поэтому мы сочли необходимым исследование этих показателей для полноценной оценки изменений гормонального фона у женщин, больных вульгарными угрями.

**Цель исследования:** определить уровень пролактина и кортизола в сыворотке крови больных вульгарными угрями до и на фоне применения препарата «Изотретиноин». Изучить влияния препарата «Изотретиноин» в процессе лечения женщин, больных вульгарными угрями разной степени тяжести заболевания, на содержание в сыворотке крови пролактина и кортизола.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 139 женщин, больных вульгарными угрями с различной степенью тяжести течения заболевания. Критерием отбора являлось наличие заболевания в течение 12 месяцев и более, подтвержденное медицинской документацией. По результатам отбора всем пациентам проводились сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценивалась степень тяжести заболевания, учитывались способы ранее проводимой терапии. Из первично осмотренных пациентов выделялись те, у которых были первичные показания к применению препарата «Изотретиноин»: резистентность заболевания к антибиотикотерапии, гормонотерапии и другим видам наружного и внутреннего лечения, а также наличие осложнений в виде рубцов постакне при любой степени тяжести течения заболевания.

Группу контроля составили 11 практически здоровых женщин.

В исследовательские группы вошли женщины детородного возраста, страдающие средней степенью тяжести заболевания вульгарных угрей, а также легкой, но не поддающиеся лечению другими методами, не планирующие беременность в ближайший год, имеющие показания к назначению препарата «Изотретиноин». Показаниями к назначению изотретиноина являлась средняя, степень тяжести вульгарных угрей, а также легкая, устойчивая к терапии другими способами лечения или оставляющая рубцовые изменения. Для разделения пациентов по степени тяжести заболевания использовалась общепринятая классификация [8].

Больные вульгарными угрями женщины, получающие препарат «Изотретиноин», распределялись следующим образом:

– 83 больных имели I степень тяжести (легкую степень) заболевания, не поддающиеся терапии стандартными методами;

– 56 больных имели II степень тяжести (среднюю степень) заболевания.

Несмотря на то, что легкая степень тяжести заболевания вульгарными угрями не подлежит терапии пероральными ретиноидами, в группу обследуемых вошли женщины длительно и безуспешно получавшие нижеперечисленную терапию: топические ретиноиды и антибиотики; внутреннюю антибиотикотерапию; оральные контрацептивы; ультразвуковую, вакуумную, механическую чистки лица; поверхностные химические пилинги, в качестве основного действующего вещества которых применялись  $\alpha$ -гидроксикислоты, фруктовые кислоты, поверхностно-срединные и срединные пилинги.

Все пациентки давали свое согласие на постоянную контрацепцию во время всего периода приема препарата «Изотретиноин» и 6 месяцев после окончания лечения во избежание проявления тератогенного эффекта изотретиноина.

При первичном осмотре больные при активном расспросе предъявляли жалобы на высыпания, локализующиеся в области лица, иногда спины и груди (типичные зоны концентрации сальных желез – себорейные зоны). Высыпания были представлены в виде открытых и закрытых комедонов, папулезных и пустулезных элементов, единичных конглобатных. Высыпания носили перманентный или рецидивирующий характер. Пациенты с показаниями к приему препарата «Изотретиноин» отрицали наличие стойких ремиссий.

Легкую степень тяжести течения вульгарных угрей определяли по клиническим проявлениям:

открытые и закрытые комедоны, папулы, единичные пустулы, среднюю степень тяжести течения заболевания: комедоны открытые, закрытые, папулы (от 10 до 40 штук), пустулы, единичные конглобатные элементы [9].

Распределение больных в зависимости от давности заболевания в основной группе было следующим: от 3 до 5 лет страдали 72 пациента (51,8%), от 5 до 10 лет – 46 человек (33,1%), свыше 10 лет – 21 человек (15,1%).

«Семейный» анамнез заболевания имели 72,2% больных, из них только у одного из родителей наличие заболевания отмечалось у 76,9%, у обоих родителей – среди 23,1%.

Сезонность вульгарных угрей оценивалась по анамнестическим данным и отмечалось у 8,3% пациентов. Из них в весенне-летний период (летняя форма) обострение отмечалось – у 8,3% больных, без четкой связи со временем года (смешанная форма) – у 91,7% пациентов.

Препарат «Изотретиноин» назначался в дозе, которая индивидуально подбиралась для каждого пациента исходя из массы тела (0,5 мг/кг в сутки), в зависимости от клинических проявлений доза могла корректироваться. Курс лечения составлял 6 месяцев.

При биохимическом исследовании сыворотки крови определяли уровень пролактина и кортизола на хемилюминисцентном анализаторе «Advia centaur CP» (Германия) и электрохемилюминисцентном анализаторе «Элексис 2001» (Япония), с использованием сертифицированных тест-систем фирмы «Roche» (США). Эти исследования проводились до начала применения препарата «Изотретиноин», через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Помимо пациенток, применяющих изотретиноин, была создана группа контроля, в которую входили здоровые женщины.

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с применением оригинального пакета прикладных программ Statistica 5.0 for Windows (фирмы «StatSoft Inc.», США) [10,11]. Приведенные в тексте и таблицах значения представляли в виде  $X_{cp} \pm m_x$ .

### Результаты и их обсуждение

В таблицах 1 и 2 представлено сравнение уровня пролактина и кортизола в контрольной группе и больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания до и во время лечения препаратом «Изотретиноин».

Таблица 1

**Уровень пролактина и кортизола у больных вульгарными угрями первой степени тяжести до начала, через 3 и 6 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин» по сравнению с группой контроля**

Название гормона	Контроль, n = 11	Больные вульгарными угрями I степенью тяжести, n = 83		
		До лечения	Через 3 мес. применения препарата «Изотретиноин»	Через 6 мес. применения препарата «Изотретиноин»
Пролактин (мМЕ/л)	258,13±16,80	295,83±40,85	302,76±41,44	310,78±38,52
Кортизол (нмоль/л)	415,19±14,15	369,68±30,10	382,88±28,73	399,28±34,31

Таблица 2

**Уровень пролактина и кортизола у больных вульгарными угрями второй степени тяжести до начала, через 3 и 6 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин» по сравнению с группой контроля**

Название гормона	Контроль, n = 11	Больные вульгарными угрями II степенью тяжести, n = 56		
		До лечения	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Пролактин (мМЕ/л)	258,13±16,80	303,78±33,65	246,75±29,52	323,39±46,35
Кортизол (нмоль/л)	415,19±14,15	583,86±63,85	539,46±48,06	514,54±36,66

При сравнении данных у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести до начала лечения, через 3 и 6 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин» с группой контроля достоверных изменений пролактина и кортизола не выявлено.

В таблице 3 представлены данные сравнения уровня пролактина и кортизола у пациентов, больных вульгарными угрями до начала лечения препаратом «Изотретиноин» между группами первой и второй степени тяжести заболевания.

Достоверно значимым является повышение уровня кортизола на 36,68% у больных вульгарными угрями второй степени тяжести заболевания до начала лечения по сравнению с группой первой степени тяжести. Изменений со стороны пролактина в тех же группах не выявлено.

В таблице 4 представлены данные сравнения уровня пролактина и кортизола у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания через 3 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин».

Таблица 3

**Уровень кортизола и пролактина у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания до начала лечения препаратом «Изотретиноин»**

Название гормона	Больные вульгарными угрями до начала лечения	
	I степень тяжести, n = 83	II степень тяжести, n = 56
Пролактин (мМЕ/л)	295,83±40,85	303,78±33,65
Кортизол (нмоль/л)	369,68±30,01	583,86±63,85**

\*\* – p<0,01.

Таблица 4

**Уровень кортизола и пролактина в группах у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания через 3 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин»**

Название гормона	Больные вульгарными угрями через 3 мес. применения препарата «Изотретиноин»	
	I степень тяжести, n = 83	II степень тяжести, n = 56
Пролактин (мМЕ/л)	302,76±41,44	246,75±29,52
Кортизол (нмоль/л)	382,88±28,73	539,46±48,06**

\*\* – p<0,01.

Достоверно значимым является увеличение уровня кортизола на 29,03% у больных вульгарными угрями второй степени тяжести заболевания, принимающих изотретиноин 3 месяца, по сравнению с больными первой степени тяжести заболевания. Изменений со стороны пролактина в тех же группах не выявлено.

В таблице 5 представлены данные сравнения уровня пролактина и кортизола у больных вуль-

гарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания через 6 месяцев после начала лечения препаратом «Изотретиноин».

Достоверно значимым является увеличение уровня кортизола на 22,40% у больных вульгарными угрями второй степени тяжести заболевания, принимающих изотретиноин 6 месяца, по сравнению с больными первой степени тяжести заболевания. Изменений со стороны пролактина в тех же группах не выявлено.

Таблица 5

**Уровень кортизола и пролактина в группах у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания через 6 месяца после начала лечения препаратом «Изотретиноин»**

Название гормона	Больные вульгарными угрями через 6 мес. применения препарата «Изотретиноин»	
	I степень тяжести, n = 83	II степень тяжести, n = 56
Пролактин (мМЕ/л)	310,78±38,52	323,39±46,35
Кортизол (нмоль/л)	399,28±34,31	514,54±36,66**

\*\* –  $p < 0,01$ .

Подводя итоги, мы видим, что концентрация кортизола в сыворотке крови у пациентов со второй степенью тяжести выше, чем у больных с первой степенью тяжести. Высокий уровень кортизола – следствие стрессового фактора, ведь кортизол – это гормон стресса (как было указано ранее, пациенты, больные вульгарными угрями, находятся в состоянии психоэмоционального перенапряжения), и связан он со степенью тяжести заболевания и выраженностью клинических проявлений.

### Выводы

1. Концентрация кортизола и пролактина у больных вульгарными угрями первой и второй степени тяжести заболевания при лечении препаратом «Изотретиноин» достоверно не изменялась.

2. Уровень кортизола повышен на 36,68% у больных вульгарными угрями второй степени тяжести заболевания до начала лечения, на 29,03% – через три и на 22,40% – через шесть месяцев применения препарата «Изотретиноин» по сравнению с группой первой степени тяжести.

3. Повышение уровня кортизола прямо пропорционально выраженности клинических проявлений, а степень тяжести заболевания у женщин, больных вульгарными угрями, можно оценить по повышению концентрации кортизола.

### Литература

1. Масюкова, С.А. Изотретиноин в терапии акне / С.А. Масюкова, Э.Г. Сенакеева, И.В. Ильина // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 2. – С. 79–89.
2. Потекаев, Н.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения рефрактерных акне у женщин / Н.Н. Потекаев, М.В. Горячкина // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 72–78.
3. Олисова, О.Ю. Дифференцированный подход к местному лечению угревой болезни / О.Ю. Олисова // Эксперимент. и клинич. дерматокосметология. – 2009. – № 3. – С. 7–11.
4. Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 159 с.
5. Иванов, Д.В. Лечебная тактика при акне vulgaris / Д.В. Иванов, С.В. Буданов // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 2. – С. 52–61.
6. Самгин, М.А. Акне / М.А. Самгин, С.А. Монахов // Росс. журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 55–67.
7. Монахов, С.А. Радикальная терапия акне. / С.А. Монахов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 39–48.
8. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов – М.: ООО «ЮТКОМ», 2009. – С. 9–141.

9. *Суворова, К.И.* Андрогенные акне у женщин / К.И. Суворова, С.Л. Гомболевская, М.В. Камакина. – Новосибирск : Зкор, 2000. – 124 с.

10. *Реброва, О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistika / О.Ю. Реброва – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

---

*В.В. Панова*

*Тел.: +7-911-913-27-77*

*e-mail: nikysha007@mail.ru*

## ПРОБЛЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРАКТА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И РИСКИ

*В.Н. Филатов<sup>1</sup>, Ф.Н. Кадыров<sup>2</sup>, М.Т. Югай<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, Россия

<sup>3</sup> Высшая школа экономики, Москва, Россия

## THE ISSUES OF IMPLEMENTATION EFFECTIVE CONTRACT IN HEALTHCARE SYSTEM: OPPORTUNITIES AND RISKS

*V.N. Filatov<sup>1</sup>, F.N. Kadyrov<sup>2</sup>, M.T. Yugay<sup>3</sup>*

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

<sup>2</sup> Federal research institute for Health Care organization and informatics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Higher School of Economics, Moscow, Russia

© В.Н. Филатов, Ф.Н. Кадыров, М.Т. Югай, 2014

В работе представлен анализ возможностей и рисков, связанных с внедрением в здравоохранение эффективного контракта как метода стимулирования повышения доступности и качества медицинской помощи. Показаны сложности, с которыми предстоит столкнуться в этом процессе, особенности отрасли здравоохранения, которые необходимо учитывать, возможные ошибки и меры по их предотвращению.

**Ключевые слова:** эффективный контракт, трудовой договор, материальное стимулирование, эффективность деятельности работников, дифференциация в оплате труда, выплаты стимулирующего характера.

This paper presents an analysis of the opportunities and risks associated with the introduction of effective employment contract in healthcare system as a method to promote increasing accessibility and quality of medical care. The article describes the complexity to be faced, peculiarities of the health care system that should be taken into account, possible challenges and ways to overcome them.

**Key words:** effective contract, employment contract, material stimulation, workers working efficiency, differentiation in remuneration payments of stimulating character.

### Введение

Введение эффективного контракта происходит в рамках мероприятий по повышению заработной платы работников бюджетной сферы и ставит своей целью установить более тесную связь оплаты труда с результатами деятельности конкретного специалиста, в том числе путем увеличения дифференциации в уровнях оплаты труда. Одновременно это должно улучшить кадровое обеспечение государственных (муниципальных) учреждений. Решение этих задач требует очень взвешенного подхода, а также учета специфики отраслей бюджетной сферы, в том числе здравоохранения. Шаблонная, неграмотная реализация мероприятий, связанных с введением эффективного контракта, может в ряде случаев не только не обеспечить достижение поставленных целей, но и иметь обратный результат. Поэтому очень важен анализ не только новых возможностей, предоставляемых вве-

дением эффективного контракта, но и рисков и угроз.

**Цель исследования:** анализ возможных рисков и угроз, связанных с введением эффективного контракта в целях выработки предложений по их противодействию и повышение действенности внедряемых систем оплаты труда в здравоохранение.

### Материал и методы

Объект исследования – нормативная база введения эффективного контракта, система правовых и экономических отношений, возникающих в процессе реализации мероприятий по повышению заработной платы работников бюджетной сферы (с учетом специфики здравоохранения) и повышения ее стимулирующих качеств.

## Результаты и их обсуждение

Эффективный контракт – это трудовой договор с работником, в котором конкретизированы его должностные обязанности, условия оплаты труда, показатели и критерии оценки эффективности деятельности для назначения стимулирующих выплат в зависимости от результатов труда и качества оказываемых государственных (муниципальных) услуг, а также меры социальной поддержки. Такое определение дано в «Программе поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012–2018 годы», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 26.11.2012 N 2190-р (далее – Программа совершенствования оплаты труда).

Однако сложилось и расширенное толкование понятия «эффективный контракт», как комплекса мер, направленного в конечном счете на повышение и доступности медицинской помощи, в рамках которого повышение заработной платы, введение новой формы трудового договора выступают лишь как его отдельные элементы.

Эффективный контракт в любом толковании содержит в себе целый ряд позитивных идей, положений, возможностей для улучшения функционирования здравоохранения. Но необходимо учитывать и возникающие угрозы, связанные с процессом внедрения эффективного контракта для того, чтобы по возможности предотвратить их.

Так, в соответствии с Программой совершенствования оплаты труда расчет фактического уровня средней заработной платы отдельных категорий работников по отношению к средней заработной плате в соответствующем субъекте Российской Федерации производится в расчете на 1 физическое лицо (на основании статистических данных о численности работников). При этом в сумму начисленной заработной платы работников списочного состава по основной работе включается оплата труда по внутреннему совместительству, а также вознаграждения по договорам гражданско-правового характера, заключенным работниками списочного состава со своим учреждением.

Между тем положения Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государствен-

ной социальной политики» (далее – Указ № 597) большинство работников восприняло как повышение заработной платы в расчете на 1 ставку. Поэтому многие медицинские работники, узнав о сути методики, испытывают разочарование

Общеизвестно, что в здравоохранении имеется высокий уровень совместительства и выполнения дополнительных работ, которые по законодательству не относятся к совместительству, но по сути соответствуют ему. Утвержденная Программой совершенствования оплаты труда методика фактически сопоставляет заработную плату медицинского работника, работающего на 1,5–2 ставки с заработной платой «усредненного» по региону работника, работающего, как правило, не более, чем на 1,25 ставки. По сути, сопоставляются не совсем сопоставимые показатели. Это нередко является причиной дополнительного недовольства, ведь за счет совместительства, совмещения должностей, дополнительных дежурств, оплаты за оказание платных услуг и т.д. и нынешняя заработная плата многих медицинских работников может оказаться достаточно высокой и формально не подлежащей серьезному дальнейшему повышению.

На это обращает внимание целый ряд экспертов, поддерживающих эффективный контракт, но предостерегающих от его сведения только к мерам по подобному повышению оплаты труда: «Возможность увеличения доходов медработников за счет дополнительной работы вряд ли можно назвать новшеством, способствующим повышению привлекательности работы в государственных учреждениях, врачи и сегодня могут подрабатывать в коммерческих организациях»\*.

Это же касается следующего положения Программы: «При оценке соотношения заработной платы отдельных категорий работников, определенных Указом № 597, и средней заработной платы в регионе учитывается вся заработная плата, полученная работником за счет всех источников». С одной стороны, это хорошо, будут стимулы к развитию официальных платных услуг на всех уровнях: от руководителей субъектов Российской Федерации, до руководителей учреждений – будет меньше необоснованных ограничений в этой сфере. Одновременно это и хорошая предпосылка для уменьшения теневой оплаты медицинской помощи. Но опять-таки, работники, оказывающие официальные

\* Иванов А.В., Буланов В.И. Эффективный контракт: логика управленческих решений // Здравоохранение. 2013. № 10. С. 56.

платные услуги (не важно в основное или вне-рабочее время), могут почувствовать себя обманутыми – ведь не государство обеспечивает им повышение заработной платы, а они сами.

С учетом всего этого нужна широкая разъяснительная работа, призванная показывать реальные перспективы повышения заработной платы (при всех оговорках – весьма серьезно), не создавая при этом ложных ожиданий.

При этом нужно учитывать и отраслевые особенности. Так, в рамках реализации мероприятий по введению эффективного контракта предполагается повышение к 2018 г. средней заработной платы социальных работников, включая социальных работников медицинских организаций, младшего медицинского персонала (персонала, обеспечивающего условия для предоставления медицинских услуг), среднего медицинского (фармацевтического) персонала (персонала, обеспечивающего условия для предоставления медицинских услуг) – до 100% от средней заработной платы в соответствующем регионе. Учитывая, что в настоящее время у всех перечисленных категорий работников заработная плата значительно ниже указанного уровня, это означает, что в большинстве случаев она у всех рассматриваемых категорий просто сравнивается. Ныне же заработная плата среднего медицинского персонала примерно в 1,5 раза выше, чем у младшего медицинского персонала. И различия в уровнях оплаты труда объективно обусловлены различиями в требованиях к квалификации работников, различиями в сложности, напряженности и ответственности работы. Это вызывает негативную реакцию среднего медицинского персонала. Некоторые медсестры уже сейчас заявляют о том, что как только зарплата санитарок сравнивается с их зарплатой, они перейдут на должности санитарок (вакантные ставки которых имеются в большом количестве). Это грозит оголить и без того испытывающее дефицит сестринское звено.

Казалось бы, логичным решением этой проблемы является повышение средней заработной платы среднего медицинского персонала не до 100 процентов по сравнению со средним по региону, как это предусмотрено Указом № 597, а до более высокого уровня, например, до 110 процентов. Но, во-первых, средний медицинский персонал составляет основную по численности (и зачастую по фонду оплаты труда) категорию работников учреждений здравоохранения, на повышение оплаты труда которого на каждый процент требуются огромные средства,

а их не хватает. Во-вторых, и в подобном случае достигнутая дифференциация явно будет далека от ныне существующей (1,5 раза).

Пытаясь решить эту проблему (а также для того, чтобы не изыскивать средства на повышение заработной платы младшего медицинского персонала вообще), некоторые учреждения уже сейчас переводят санитарок в разряд технических работников (уборщиц и т.д.), пытаются использовать аутсорсинг в сфере уборки (клининг), который при предстоящем двукратном повышении зарплаты санитаркам может стать экономически оправданным и т.д.

Не все однозначно и с персоналом с высшим образованием. С одной стороны, хорошо, что при планировании повышения заработной платы не забыли (как это бывало во многих случаях, например, в рамках реализации программ модернизации) работников с высшим немедицинским образованием (например, биологическим, педагогическим (логопеды) или психологическим образованием). Но, с другой стороны, четко не определено, что означает фраза «обеспечивающих предоставление медицинских услуг». Эта проблема тем более актуальна, что, по большому счету, задача любого сотрудника, не оказывающего непосредственно медицинскую помощь, – обеспечивать предоставление медицинских услуг. Казалось бы, отчетная форма «ЗП-здрав» все расставила по своим местам. Но вопросы остаются. Почему, например, в форму «ЗП-здрав» включен инженер по техническим средствам реабилитации инвалидов, но не включены инженеры с высшим образованием, обсуживающие барокамеру, компьютерный томограф и т.д.?

Еще одна проблема. Зачастую вышестоящие органы запрещают повышать зарплату работникам, не включенным в Указ № 597. В связи с этим напомним, что в соответствии с данным Указом предполагается повышение заработной платы не только врачам, среднему и младшему медицинскому персоналу, но и общее «повышение заработной платы работников бюджетного сектора экономики», правда, без уточнения повышаемого уровня. Поэтому во избежание очередных перекосов в уровнях оплаты труда работников учреждений здравоохранения (что является одним из рисков внедрения эффективного контракта) необходимо более или менее сопоставимое по темпам повышение уровня оплаты труда всех работников.

Это важно и с другой точки зрения: внедрение эффективного контракта не должно быть

избирательным – оно должно касаться всех работников бюджетной сферы (избирательными должны быть меры в отношении различных категорий работников с учетом особенностей их труда). Незаинтересованность в общих результатах деятельности учреждения работников, отвечающих за материально-техническое снабжение (включая снабжение медикаментами), обслуживание техники и т.д. может стать серьезным тормозом мер по обеспечению успешности внедрения эффективного контракта (точнее, по достижению ожидаемых результатов).

Поэтому необходимо, чтобы и субъекты Российской Федерации (муниципальные образования), и учреждения изыскивали средства для повышения заработной платы не только категориям персонала, предусмотренным Указом № 597, а проверяющие, в свою очередь, не цеплялись к тому, что в предусмотренных Указом № 597 размерах повышена заработная плата работникам, которым, по их мнению, повышение не полагалось (чтобы это не рассматривалось как «нецелевое использование средств» и т.д.).

Следует отметить еще одну неоднозначную ситуацию. Достижение уровня оплаты труда, предусмотренного Указом № 597, требует повышения заработной платы соответствующим категориям работников во всех учреждениях. Но очевидно, что реально сложившийся уровень оплаты труда в различных учреждениях различен. Он выше в учреждениях, где высок удельный вес хирургической службы, в учреждениях, в которых высоки выплаты компенсационного характера, в родильных домах (где наряду с хирургической службой присутствуют выплаты за счет родовых сертификатов), где больше возможностей оказывать платные услуги и т.д. В других учреждениях уровень заработной платы значительно ниже. Невозможно требовать одинакового уровня оплаты труда и в тех, и в других группах учреждений как в силу сложившегося уровня оплаты труда, так и в силу того, что это привело бы разному темпу роста заработной платы в этих учреждениях (в родильных домах и т.д. она бы практически не повысилась, что вызвало бы недовольство работников). С точки зрения формальной логики это означает, что нужно нормативно закрепить дифференцированный уровень оплаты труда по конкретным учреждениям.

Но, с другой стороны, во многих субъектах Российской Федерации просто не решаются устанавливать для каждого учреждения конкретный ожидаемый уровень оплаты труда, по-

скольку это означало бы, что власти заранее намечают, что заработная плата, например, врачей некоторых учреждений будет заведомо ниже не только, чем в других учреждениях (причем, нередко, в 2 и более раза), но и чем предусмотрено Указом № 597. Это грозит скандалом.

Но это не решение проблемы – ведь имеются региональные «дорожные карты», в которых определен конкретный уровень заработной платы врачей, среднего и младшего медицинского персонала по годам. И если отсутствует дифференциация в уровнях оплаты труда для различных категорий учреждений, то это означает ликвидацию, в том числе, объективно обусловленной дифференциации уровней оплаты труда, что недопустимо.

Каковы пути решения этой проблемы? Прежде всего следует отказаться от попыток регулирования конкретного уровня оплаты труда в различных учреждениях, перейдя к регулированию преимущественно темпов роста заработной платы. Следует нацеливать учреждения на обеспечение темпов ежегодного роста заработной платы, соответствующего установленным в «дорожных картах». Это позволит избежать еще одной конфликтной ситуации: несогласие учреждений, уже достигших уровней оплаты труда в соответствии с «дорожными картами», с требованиями вышестоящих органов по дальнейшему повышению уровня оплаты труда (в связи с тем, что часть учреждений этого уровня объективно достичь не сможет). Причем, эти требования во многих случаях действительно справедливы. Если будут заданы темпы роста заработной платы, то учреждения, имеющие изначально более высокий уровень оплаты труда, уже не будут ссылаться на то, что они достигли требований «дорожных карт» на текущий год и далее повышать зарплату для них нет необходимости.

При этом целесообразно осуществлять стимулирование руководителей за повышение заработной платы не только путем лишения выплат стимулирующего характера за недостижение установленного соотношения в уровнях оплаты труда, но и повышение выплат стимулирующего характера по мере роста заработной платы.

Отметим еще одну, связанную с этим проблему. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с неосмотрительными высказываниями глав ряда регионов (губернаторов и т.д.), руководителей органов государственной власти различного уровня, касающиеся уровня повыше-

ния заработной платы. Например, часто звучат заявления примерно следующего содержания: «В таком-то году заработная плата каждого врача будет не менее... рублей». Во-первых, повышение заработной платы касается не каждого конкретного работника, а в среднем по региону. В Программе совершенствования оплаты труда указывается: **«заработная плата конкретного работника** зависит от его квалификации, сложности, количества и качества выполняемой работы и **может быть как выше, так и ниже целевого значения, установленного указами Президента** Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 и от 1 июня 2012 г. № 761 для соответствующей категории работников». Во-вторых, врачи на подобные высказывания реагируют очень просто – они говорят: «Я откажусь от всех совместительств, и пусть только не обеспечат мне зарплату, обещанную губернатором!».

Выполнение подобных обещаний возможно только через «выводиловку», которая является еще одной угрозой, связанной с введением эффективного контракта – повышение заработной платы работникам вне всякой связи с реальными результатами труда конкретных работников. Это прямо противоречит идее введения эффективного контракта и ведет к снижению стимулирующих качеств системы оплаты труда.

По этому поводу ряд авторов отметит: «Таким образом, повышение заработной платы – мера, направленная на устранение сложившейся социальной несправедливости, и вряд ли приведет к повышению качества и объемов медицинской помощи. Кроме того, повышение общего уровня зарплаты находится в некотором противоречии с задачей по дифференциации оплаты труда (когда плохо работающие не могут рассчитывать на увеличение зарплаты)»\*.

Одной из форм проявления «выводиловки» является требование: в рамках перехода к эффективному контракту не допускать снижения заработной платы ни одному работнику. В первую очередь это касается работников участковой службы и других медицинских работников, получавших дополнительные выплаты в рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье». Правомерно ли такое требование? Нет, это не совсем корректное толкование законодательства. Требование неснижения заработной платы

распространяется только на случаи изменения систем оплаты труда. И касается оно только гарантированных выплат. Выплаты стимулирующего характера зависят от результатов труда и могут снижаться при ухудшении показателей, за которые устанавливаются эти выплаты.

Ни федеральное законодательство, ни иные федеральные нормативные акты не устанавливают запрета на снижение зарплаты конкретных работников ниже прежнего уровня. Тем не менее, на практике такое требование нередко выдвигается.

При этом часто ссылаются на высказывания Президента Российской Федерации в рамках прямой линии. Но и он не предъявлял такого требования. Перечнем поручений по итогам специальной программы «Прямая линия с Владимиром Путиным», состоявшейся 25 апреля 2013 г., Правительству Российской Федерации совместно с высшими должностными лицами (руководителями высших исполнительных органов государственной власти) субъектов Российской Федерации предписано:

1) обеспечить контроль за целевым использованием субъектами Российской Федерации средств, выделенных из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования на финансовое обеспечение:

– оплаты труда медицинского персонала в рамках финансового обеспечения оказания дополнительной медицинской помощи врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), медицинскими сестрами участковыми врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, медицинскими сестрами врачей общей практики (семейных врачей);

– денежных выплат медицинскому персоналу фельдшерско-акушерских пунктов, врачам, фельдшерам и медицинским сестрам скорой помощи;

– дополнительных стимулирующих выплат врачам и среднему медицинскому персоналу, участвовавшим в 2011 и 2012 гг. в реализации мероприятий региональных программ модернизации здравоохранения субъектов Российской Федерации по внедрению стандартов медицинской помощи и повышению доступности амбулаторной медицинской помощи, в том числе предоставляемой врачами-специалистами.

\* Иванов А.В., Буланов В.И. Эффективный контракт: логика управленческих решений // Здравоохранение. 2013. № 10. С. 56.

Как видим, речь не идет о запрете на снижение заработной платы конкретным работникам. Все эти выплаты относятся к выплатам стимулирующего характера, и они не могут носить гарантированного характера в отношении конкретного работника.

Об этом же говорится в письме Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 15 марта 2013 г. № 2361/26-и: «Расходы на финансовое обеспечение оказания дополнительной медицинской помощи, оказываемой врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), медицинскими сестрами участковыми врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, медицинскими сестрами врачей общей практики (семейных врачей), врачами-специалистами (в части обеспечения повышения доступности амбулаторной медицинской помощи), а также медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов, врачами, фельдшерами и медицинскими сестрами скорой медицинской помощи, осуществляются в соответствии с порядком, установленным нормативными правовыми актами субъектов Российской Федерации, **относятся к выплатам стимулирующего характера и осуществляются по результатам их деятельности**».

Мы не должны упустить еще один шанс по увязке повышаемой заработной платы с результатами деятельности (в том числе и в отношении выплат работникам участковой службы).

Еще одним необоснованным требованием является требование обязательного указания в трудовом договоре конкретный уровень выплат стимулирующего характера. Поэтому по поводу отметим следующее. Выплаты стимулирующего характера должны зависеть от результатов труда. А результаты труда заранее предвидеть невозможно. Уже поэтому недопустимы требования обязательно прописывать в трудовом договоре конкретный уровень оплаты труда.

Таким образом, зарплата каждого работника за конкретный период зависит от отработанного времени и показателей, служащих основанием и/или условиями для начисления выплат стимулирующего характера. Если органы государственной власти субъектов Российской Федерации или муниципальные образования устанавливают требование не снижать заработную плату ни одному работнику, то они не только действуют вопреки федеральному законодательству (одновременно вынуждают подве-

домственные учреждения грубо нарушать трудовое законодательство), но и вопреки логике введения эффективного контракта. Напомним, что само определение эффективного контракта предполагает **«назначение стимулирующих выплат в зависимости от результатов труда и качества оказываемых государственных (муниципальных) услуг»**.

Отметим еще одну проблему, с которой придется столкнуться. Дифференциация в уровнях оплаты труда работников – объективная необходимость. Однако усиление дифференциации в рамках повышения стимулирующих качеств систем оплаты труда может вызвать недовольство части работников – не только тех, чья оплата труда может быть уменьшена из-за упущений в работе, но и тех, кто просто будет испытывать зависть к более высокой оплате труда коллег, добивающихся лучших результатов. Это может сопровождаться конфликтами внутри коллектива, жалобами во все возможные инстанции. Не секрет, что вышестоящие органы стремятся избежать любых конфликтов, особенно если это грозит вылиться в публикации в средствах массовой информации и т.д., и поэтому стремятся «замять» скандалы, требуя пойти на поводу у жалобщиков, даже если их претензии неправомерны. Это как раз та ситуация, когда и администрациям учреждений, и органам власти нужно проявить твердость и «не поступиться принципами» эффективного контракта.

Тем не менее, попытки «одномоментного» жесткого перехода на эффективный контракт могут быть чреваты негативными последствиями. Нужно учитывать не только сложившийся менталитет медицинских работников («круговая оборона» при попытках усиления спроса за результаты труда, шантаж увольнениями и т.д. – ведь кадровая проблема не решится в одночасье после внедрения эффективного контракта). Нужно учитывать и темпы повышения заработной платы (основной рост должен произойти в 2016–2017 гг.).

Но так или иначе, с учетом имеющихся реалий, на наш взгляд, нецелесообразно одномоментное введение ужесточающих требований к медицинским работникам в полном объеме – этот процесс должен быть поэтапным и в целом соответствовать темпам роста их заработной платы. Ситуация, когда при номинальном повышении заработной платы на 5–7 процентов вводятся меры, предусматривающие возможность гораздо большего (пусть даже обоснованного) снижения зарплаты, могут быть восприняты

крайне негативно. Трудно рассчитывать на то, что эффективный контракт станет действительно эффективным, трудно усиливать спрос с работника, если зарплата не будет адекватной. Не случайно Программой совершенствования оплаты труда предусмотрен поэтапный переход на эффективный контракт (3 этапа с 2012 по 2018 г.).

При этом крайне важным является вопрос о том, какие элементы заработной платы должны зависеть от результатов труда работника. В ориентации эффективного контракта лишь на выплаты стимулирующего характера (что вытекает из его определения) мы видим основные риски, связанные с внедрением эффективного контракта в качестве новой формы трудового договора. Нельзя основывать эффективный контракт исключительно на выплатах стимулирующего характера. Иначе мы загоняем себя в «прокрустово ложе». Необходимо использовать все возможные потенциальные варианты внедрения стимулирующих систем оплаты труда, включая применение сдельных систем оплаты труда.

Далее. В Программе совершенствования оплаты труда говорится, что основой для повышения стимулирующей роли заработной платы будет построение сквозных отраслевых систем показателей оценки эффективности деятельности учреждений при оказании государственных (муниципальных) услуг (выполнении работ) по принципу «Российская Федерация – субъект Российской Федерации – учреждение – работник».

В принципе, идея правильная, но, к сожалению, не всегда реализуемая на практике. Так, государство заинтересовано в сокращении объемов стационарной помощи. Но это не означает, что самих работников стационара нужно стимулировать за уменьшение объемов оказанной стационарной помощи. А к показателям заболеваемости нельзя привязывать заработную работу специалистов диагностических служб, работников, занимающихся профосмотрами, и т.д. – показатели выявляемости тут же резко упадут. Поэтому, придерживаясь в целом сквозного принципа, нужно стимулировать работу с учетом особенностей конкретной должности конкретного работника.

Эксперты справедливо указывают на то, что для успешного перехода бюджетной сферы на «эффективный контракт» не решены главные

проблемы – что считать результатом труда, как измерять результат, по каким параметрам и т.д. «Результат работы желательно мерить, чтобы знать хорошо работает то или иное учреждение, тот или иной работник. Это сделать сложно, но возможно... Это сложная проблема, требующая кропотливой работы. У нас, как всегда, норовят все решить быстротекущей кампанией. Здесь кроется большая опасность, которая может привести к дискредитации идеи эффективного контракта, которая имеет смысл», – считает Павел Кудюкин\*.

Приказ Минздрава России от 28 июня 2013 г. № 421 «Об утверждении Методических рекомендаций по разработке органами государственной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления показателей эффективности деятельности подведомственных государственных (муниципальных) учреждений, их руководителей и работников по видам учреждений и основным категориям работников», решая очень важную задачу, тем не менее, дал рекомендации по разработке показателей эффективности деятельности только некоторых категорий работников. Основная работа ложится на субъекты и сами учреждения. Нет никаких гарантий того, что во всех случаях эти показатели окажутся удачными. Следовательно, и эффективность стимулирования может оказаться низкой. Поэтому необходим мониторинг системы введенных показателей, актуализация и постоянное совершенствование.

Рассмотрим еще одно важное положение. Программой совершенствования оплаты труда предусмотрено «обеспечение дифференциации оплаты труда основного и прочего персонала, оптимизация расходов на административно-управленческий и вспомогательный персонал с учетом предельной доли расходов на оплату их труда в фонде оплаты труда учреждения – не более 40 процентов».

Необходимость оптимизации расходов на оплату труда административно-управленческого персонала не вызывает сомнений – зачастую они завышены за счет избыточной численности, необоснованно высокой зарплаты и т.д. Но отметим, прежде всего, что 40% – это очень высокий показатель, который на практике, как правило, значительно ниже.

Анализ опыта регионов показывает, что к числу основных мероприятий, направленных

\* Эффективный бюджетник. <http://www.vz.ru/economy/2012/7/11/588045.html>

на снижение затрат на содержание прочего персонала, обычно относятся:

- нормативное установление предельных значений доли административно-управленческого персонала в структуре штатных должностей учреждений (или в фонде оплаты труда);
- передача ряда хозяйственных функций младшему медицинскому персоналу;
- реорганизация учреждений здравоохранения в целях сокращения управленческого персонала;
- перевод части функций учреждений здравоохранения на аутсорсинг.

Однако, к сожалению, не все эти меры обеспечивают реальный положительный эффект. Так, реорганизация учреждений обычно происходит без четкого экономического обоснования и поэтому нередко дает очень небольшую экономию, при том что возникают дополнительные затраты по смене вывесок, печатей, штампов и т.д.

Практика показывает, что аутсорсинг – эффективное средство для уменьшения расходов на оплату труда прочего персонала. Но, как правило, неэффективное средство с точки зрения экономии суммарных расходов учреждения – перевод на аутсорсинг ряда функций, таких как питание пациентов в стационарах, уборка, охрана и т.д., в общем случае ведет не к сокращению, а росту расходов. Причем в отношении других передаваемых на аутсорсинг функций нет единого общего принципа – все определяется особенностями учреждения, объемами передаваемых услуг, рыночными ценами исполнителей и т.д. Стоит добавить, что выполнить указанное требование по сокращению затрат на административно-управленческий персонал за счет аутсорсинга не составляет особого труда. Но следует правильно расставить приоритеты: регламентация доли зарплаты административно-управленческого персонала – более узкая (более частная) задача, чем повышение эффективности деятельности учреждения в целом. Несоблюдение рассматриваемого требования в рамках конкретного учреждения (кстати, в Указе № 597 не говорится, что это требование должно соблюдаться применительно к каждому учреждению) не должно стать причиной репрессий применительно к руководителям учреждений – необходим анализ всех обстоятельств.

Но самое главное заключается в том, что учреждения здравоохранения сильно различаются между собой по оснащенности оборудованием, занимаемым территориям, способами обеспечения тех или иных функций (где-то стирку,

техническое обслуживание оборудования, информационное обеспечение и т.д. обеспечивают сами учреждения, а где-то – по договорам сторонние организации (тот же самый аутсорсинг). Поэтому единые шаблоны недопустимы.

Да, заработная плата прочего персонала должна находиться в оптимальном соотношении с заработной платой медицинских работников. Но, как это ни парадоксально, при всем имеющемся в здравоохранении кадровом голоде зачастую наиболее дефицитными являются не медицинские работники, а прочий персонал, особенно относящийся к общепромышленным специальностям (должностям): водители, разнорабочие, инженеры и т.д. Именно им легче всего найти работу в других организациях, в других отраслях; именно они, порой создают главную кадровую проблему. Причем обычно это скрытый, латентный дефицит – вакантных ставок водителей, инженеров и т.д. зачастую не так уж и много. Но, поскольку без водителя машина скорой помощи не выедет и т.д., учреждения вынуждены доплачивать этим категориям работников за переработки (официально запрещенные для водителей), поэтому внешне все выглядит более или менее благополучно. При этом в процентном отношении «выводилка» для прочего персонала нередко значительно выше, чем для медицинского персонала. Все это нужно тоже учитывать при повышении заработной платы, ее дифференциации, при реализации других мероприятий в рамках внедрения эффективного контракта.

Коснемся кадровой проблемы немного с другой стороны. К сожалению, нередко введение эффективного контракта либо отождествляют с повышением заработной платы, либо в повышении заработной платы видят основной элемент эффективного контракта. Между тем, суть эффективного контракта заключается в повышении доступности и качества медицинской помощи за счет создания более действенных стимулов к труду, а также за счет улучшения кадрового обеспечения отрасли.

Но на практике именно в сфере кадрового обеспечения введение эффективного контракта нередко создает проблемы. Так, учреждения здравоохранения проблему повышения оплаты труда сотрудников при недостатке средств часто пытаются решать путем сокращения численности работников. Эффективный вариант, но прямо противоречащий логике эффективного контракта. Другой вариант того же рода – сокращение внешних совместителей, уро-

вень оплаты которых не учитывается по форме «ЗП-здрав». Высвобожденные средства направляются на повышение заработной платы основных работников, что обеспечивает улучшение статистических показателей средней заработной платы. В целом, как правило – это негативный процесс, ведь внешних совместителей принимали или из-за их более высокой квалификации (сотрудники медицинских вузов и т.д.), или из-за недостатка своих кадров. При отказе от услуг внешних совместителей либо не весь выполняемый ранее внешними совместителями объем работ передается внутренним совместителям, либо формально передается но фактически не выполняется (в силу чрезмерной нагрузки на работников и т.д.), либо выполняется с более низким качеством (в силу той же самой чрезмерной нагрузки, а также в случаях, когда при внутреннем совместительстве квалификация своих работников ниже, чем уволенных внешних совместителей).

Другая сторона этой проблемы – появляющиеся случаи отказа в приеме на работу молодых специалистов. Объективно они нужны учреждениям здравоохранения, но над ними довлеет требование повышения заработной платы. А молодой специалист (выпускник) не имеет стажа, не имеет квалификационной категории. Поэтому молодые специалисты тянут вниз показатели средней заработной платы по учреждению, либо в очередной раз нужно заниматься «выводилкой». К тому же молодые специалисты создают угрозу снижения заработной платы главного врача в случаях, когда она привязана к среднему уровню основного персонала, а также тогда, когда из-за низкой оплаты труда молодого специалиста не удается выйти на предусмотренный региональной «дорожной картой» уровень оплаты труда, позволяющий получать самому руководителю учреждения выплаты стимулирующего характера.

Поэтому очень часто возникают «ножницы» между рекомендуемыми штатными расписаниями в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, либо реально необходимыми для оказания соответствующего объема медицинской помощи, и фактической численностью работников. А это – угроза снижения доступности медицинской помощи.

За что строже спрашивают, на то и нацеливаются учреждения. Сейчас строже спрашивают за зарплату, а не за кадровое обеспечение. Итог: риск получить обратное тому, чего хотели достичь. Действительно, что первично: рост

зарплаты или решение кадровых проблем? Решение кадровых проблем. Поэтому нельзя допускать перегибы добиваться повышения заработной платы любой ценой – нужно учитывать конечную цель.

Укажем еще один серьезный риск – риск недостаточности средств для планомерного (без сбоев) повышения заработной платы в рамках реализации Указа № 597. С учетом ухудшения экономической ситуации в стране, нет гарантии того, что повышение заработной платы не будет происходить за счет уменьшения расходов на другие статьи: медикаменты, оборудование, ремонты и т.д. Уже сейчас нередко финансовые органы субъектов Российской Федерации, указывая на оборудование, приобретенное в рамках программ модернизации, и перспективы повышения заработной платы, дают понять, что сколь-нибудь значительные средства на оборудование и ремонты выделять в ближайшее время не предполагается.

Следует четко понимать, что повышение заработной платы до уровня, предусмотренного Указом № 597, невозможно без серьезных дополнительных финансовых вложений. И если существует механизм некоторого повышения финансового обеспечения системы ОМС за счет ежегодного (до 2105 г.) увеличения размера страховых взносов на страхование неработающего населения, то аналогичного механизма бюджетного финансирования нет. Между тем, нередко требования повышения заработной платы не подкрепляются соответствующими дополнительными поступлениями средств за счет соответствующих бюджетов.

Особенно опасно в подобных ситуациях принятие регионами «повышенных обязательств» по более высоким темпам повышения заработной платы, чем это предусмотрено Программой совершенствования оплаты труда.

Естественно, что при отсутствии необходимого дополнительного финансового обеспечения повышения заработной платы учреждения начинают сокращать другие статьи расходов. Какие? На стирке, охране и т.д. много сэкономить не удастся. На размер коммунальных платежей учреждения серьезно повлиять, как правило, не могут (мероприятия по повышению энергоэффективности при гипотетической окупаемости требуют серьезных первоначальных единовременных вложений). Поэтому под сокращение обычно попадают две оставшиеся крупные статьи: медикаменты и продукты питания, сокращать которые как раз нельзя,

поскольку это напрямую влияет на качество оказываемой медицинской помощи.

Далее. В соответствии с Указом № 597 повышение заработной платы работников бюджетного сектора экономики необходимо обеспечить с возможным привлечением на эти цели не менее трети средств, получаемых за счет реорганизации неэффективных организаций. В Указе № 597 Правительству Российской Федерации поручено обеспечить: *«повышение заработной платы работников бюджетного сектора экономики с возможным привлечением на эти цели не менее трети средств, получаемых за счет реорганизации неэффективных организаций»*.

Здесь хорошо прослеживается политика государства по оптимизации сети государственных (муниципальных) учреждений здравоохранения, что можно только приветствовать. Однако для нашей страны всегда были характерны перегибы. Имеются риски их проявления и сейчас. Уже порой слышатся заявления региональных властей о том, что треть всех средств, необходимых для повышения заработной платы, следует обеспечить за счет реорганизации самих учреждений, сокращения численности работников. Но это явное передергивание фразы Указа № 597. В Указе № 597 речь идет о том, что не менее трети от возможной экономии, полученной за счет реорганизации неэффективных учреждений, должна пойти на повышение заработной платы. Причем, именно неэффективных учреждений. Поэтому во избежание подобных перегибов необходимо следующее.

Нужна серьезная работа по обоснованию целесообразности реорганизации. Прежде всего потребуются выработка четких критериев понятия «неэффективная организация». Причем с обязательным учетом экономических показателей. Как это ни парадоксально, в настоящее время таких критериев в здравоохранении на федеральном уровне нет (в большинстве случаев нет и на региональном уровне). Точнее, имеются только критерии, служащие основой для стимулирования руководителей учреждений, но не для принятия управленческих решений о смене руководителя, реорганизации учреждений и т.д.

Безусловно, в ряде случаев объединение может сократить нерациональные административно-хозяйственные расходы. Но повысится ли лишь от этого качество управления, эффективность деятельности присоединенного учреждения, повысится ли качество оказываемой медицинской помощи? Насколько это будет

реальным источником средств для повышения заработной платы? Не приведет ли процесс простого механического объединения двух или нескольких учреждений здравоохранения скорее к обратным результатам? На все подобные вопросы ответы должны быть получены до начала процесса реорганизации.

Необходимо обратить внимание на нерешенность целого ряда проблем, связанных с введением эффективного контракта. Так, возникает немало вопросов о согласованности положений Программы совершенствования оплаты труда с нормами не только трудового, но и иного законодательства, с другими нормативными актами, касающимися здравоохранения. В частности, в соответствии с Программой совершенствования оплаты труда «формирование штатной численности учреждений предполагается проводить с применением систем нормирования труда с учетом необходимости качественного оказания государственных (муниципальных) услуг (выполнения работ)». Никакого возражения против такого подхода нет. Однако возникает закономерный вопрос: а как же порядки оказания медицинской помощи, в которых предусматриваются рекомендуемые штатные нормативы? Можно ли отступать от них (территориальные органы Росздравнадзора России часто требуют неукоснительного их соблюдения, игнорируя рекомендательный характер). Необходимо обеспечить согласованность нормативной базы по целому кругу других вопросов.

Еще один пример. В подпункте д) пункта 38 Единых рекомендаций по установлению на федеральном, региональном и местном уровнях систем оплаты труда работников государственных и муниципальных учреждений на 2014 г. (утверждены решением Российской трехсторонней комиссии по регулированию социально-трудовых отношений от 25 декабря 2013 г., протокол № 11) (далее – Единые рекомендации) записано: «В целях сохранения кадрового потенциала, повышения престижности и привлекательности работы в учреждениях рекомендуется совершенствование порядка установления размеров должностных окладов работников путем перераспределения средств в структуре заработной платы на значительное увеличение должностных окладов». Единые рекомендации, фактически предлагая уменьшить долю выплат стимулирующего характера, в данном случае противоречат логике введения эффективного контракта, направленного на усиление дифференциации в оплате, связанной с результатами

труда, через увеличение роли выплат стимулирующего характера. Не случайно в Послании Президента Федеральному Собранию 12 декабря 2012 г. было сказано: «Подчеркну: ошибочно представлять программу кадрового развития как простое повышение зарплат по принципу «всем сёстрам по серьгам», то есть всем поровну, без учёта квалификации и реального вклада каждого работника».

Таким образом, в силу ряда объективных причин, в силу недопонимания сути введения эффективного контракта и т.д. в целом ряде случаев при введении эффективного контракта приходится сталкиваться с перекосами, с угрозами. Мы рассмотрели только часть из них. Реализация эффективного контракта предполагает решение многих проблем, некоторые из которых еще не проявились. Решения эти должны быть, взвешенными и обоснованными.

### Литература

1. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики».
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2012 г. № 2190-р «Об утверждении Программы поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012–2018 годы».
3. Приказ Минздрава России от 28 июня 2013 г. N 421 «Об утверждении Методических рекомендаций по разработке органами государственной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления показателей эффективности деятельности подведомственных государственных (муниципальных) учреждений, их руководителей и работников по видам учреждений и основным категориям работников».
4. *Единые* рекомендации по установлению на федеральном, региональном и местном уровнях систем оплаты труда работников государственных и муниципальных учреждений на 2014 г. (утверждены решением Российской трехсторонней комиссии по регулированию социально-трудовых отношений от 25 декабря 2013 г., протокол N 11).
5. Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 15 марта 2013 г. N 2361/26-и.
6. *Кадыров, Ф.Н.* Стимулирующие системы оплаты труда в рамках введения эффективного контракта / Ф.Н. Кадыров ; под ред. акад. РАМН В.И. Стародубова – М. : ИД «Менеджер здравоохранения», 2014.
7. *Иванов, А.В.* Эффективный контракт: логика управленческих решений / А.В. Иванов, В.И. Буланов // Здравоохранение. – 2013. – № 10.
8. *Стародубов, В.И.* Эффективный контракт в здравоохранении: возможности и риски / В.И. Стародубов, Ф.Н. Кадыров // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 3. – С. 6–15.
9. *Шишкин, С.* Стратегия перехода к эффективному контракту и особенности трудовой мотивации медицинских работников / С. Шишкин, А. Темницкий, А. Чирикова // Экономическая политика. – 2013. – № 4.
10. *Эффективный бюджетник.* <http://www.vz.ru/economy/2012/7/11/588045.html>

---

*В.Н. Филатов*  
e-mail: [fvn2@yandex.ru](mailto:fvn2@yandex.ru)

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ НА МЛАДШИХ КУРСАХ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

*В.С. Лучкевич, И.Л. Самодова, А.П. Фигуровский, Т.З. Аликбаев*

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

## MEDICAL AND SOCIAL AND HYGIENIC FEATURES OF THE EDUCATIONAL PROCESS AND THE LEARNING ENVIRONMENT OF STUDENTS ON AN UNDERGRADUATE MEDICAL STUDENT

*V.S. Luchkevich, I.L. Samodova, A.P. Figurovskiy, T.Z. Alikbaev*

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

© Коллектив авторов, 2014

Целью данного исследования явились разработка и обоснование комплекса профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию учебного процесса для студентов младших курсов высших учебных медицинских заведений. В процессе исследований дана гигиеническая оценка микроклимата, освещенности и химического фактора в учебных помещениях кафедр, ведущих учебный процесс на младших курсах медицинского университета. Субъективная оценка удовлетворенности образовательным процессом студентов младших курсов проводилась по результатам медико-социологического исследования. Рассмотрены вопросы материально-технического, организационного, библиотечного, информационного обеспечения учебного процесса на кафедрах, обучающихся студентов на 1, 2 курсах. Установлено, что большинство (70,7%) студентов субъективно оценили свое здоровье на 4 балла по пятибалльной шкале. Показано, что более половины (70,1%) учащихся удовлетворены своей студенческой жизнью. Выявлено, что в учебных помещениях в период отключения отопления в аудиториях и лекционных залах на первом этаже микроклимат характеризуется как охлаждающий с низкими величинами температуры воздуха (менее 19°C) и повышенной влажностью (более 60%), в связи с чем необходимо проводить регулярные контрольные гигиенические измерения параметров микроклимата в учебных помещениях кафедр. Исследование показало, что изучение удовлетворенности образовательным процессом студентов целесообразно для обоснования необходимости проведения мероприятий по совершенствованию образовательного процесса в университете, повышения качества жизни студентов и преподавателей. Необходимо совершенствование системы пропаганды здорового образа жизни и повышения уровня медико-профилактической активности студентов особенно на младших курсах высших учебных заведений.

**Ключевые слова:** студенты, оценка здоровья, микроклимат, физические и химические факторы, медико-социологические исследования, учебный процесс, удовлетворенность, качество жизни.

The aim of this research were the development and validation set of preventive measures designed to optimize the learning process for undergraduate students of higher medical education. Hygienic standardization of the physical, chemical and biological factors that influence the students in the learning process is a key element in creating safe learning process and the health of young people. The analysis of hygiene education students: temperature, speed, relative humidity, climate, lighting, noise, and vibration in the classrooms of the University. The estimation of student satisfaction with the educational process using a specially designed questionnaire. Found that the majority (70.7%) students subjectively rated their health by 4 points on a five-point scale. It is shown that more than half (70.1%) of students are satisfied with their student life. It was revealed that in the classroom climate characterized by a cooling with low values of air temperature (less than 19°C) and high humidity (over 60%). The study research that it is necessary to promotion of healthy lifestyles and improving health and preventive activity, especially for the first year students of the higher education.

**Key words:** students, health assessment, microclimate, physical and chemical factors, medical and sociological research, educational process, satisfaction, quality of life.

## Введение

Сохранение и укрепление здоровья молодежи является одной из актуальных и важных социальных и медицинских проблем на современном этапе. В настоящее время в международных и отечественных программах предусмотрены мероприятия по охране и укреплению здоровья населения. Среди приоритетных направлений определена необходимость создания оптимальных условий жизнедеятельности молодежи. Новые социальные, экономические и культурные процессы, происходящие в России, не могут не повлечь за собой радикального изменения в работе высших учебных заведений. Поэтому для развития каждого вуза актуальными являются качество предоставляемого образования, условия, созданные для учебы, уровень профессионализма профессорско-преподавательского состава, материально-техническое обеспечение учебного процесса [1–3].

С позиций современной профилактической медицины обоснованное назначение оздоровительных мероприятий в учебных заведениях невозможно без гигиенической оценки условий микроклимата, химического состава воздуха помещений, освещенности, шума, вибрации. Гигиеническое нормирование физических, химических и биологических факторов, влияющих на учащихся в процессе обучения, – главное звено в организации безопасного учебного процесса и сохранения здоровья молодежи.

В последние годы особое внимание государственных структур обращено на результаты медико-социологических исследований, проводимых среди молодежи для оценки удовлетворенности обучающихся организационным, материально-техническим, информационным обеспечением образовательного процесса в учебных заведениях. Внедрение современных методов медико-социологических исследований позволяют выявить новые, мало изученные факторы риска учебного процесса [2, 4].

Однако до настоящего времени комплексных медико-социологических и гигиенических исследований, направленных на изучение факторов риска условий обучения на здоровье и качество жизни студенческой молодежи, представлено мало. Недостаточно разработаны показатели оценки студентами качества образовательного процесса как критерия эффективности проводимых в учебных заведениях профилактических и организационно-методических мероприятий. Отсутствуют данные о динамике пока-

зателей качества жизни в зависимости от курса обучения, объема учебной и общественной нагрузки, характеристики условий проживания и т.д. Актуальным является изучение потребностей студентов младших курсов в различных видах медицинской, социально-психологической и педагогической помощи. Недостаточно обоснованы профилактические мероприятия по совершенствованию организации учебного дня и быта студентов младших курсов медицинских вузов. В этой связи тщательные и всесторонние гигиенические и медико-социологические исследования условий обучения студентов младших курсов медицинского университета приобретают особое значение, а обоснование проведения профилактических мероприятий по оптимизации учебного процесса являются чрезвычайно актуальным [5].

**Цель исследования:** разработка и обоснование комплекса профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию учебного процесса для студентов младших курсов высших медицинских учебных заведений.

## Материалы и методы

В работе использованы гигиенические, физиологические, санитарно-химические, социологические, математико-статистические методы исследования. В учебных помещениях, аудиториях, лекционных залах на кафедрах, проводящих учебный процесс для студентов младших курсов СЗГМУ им. И.И. Мечникова, измерению подлежали температура воздуха, скорость его движения и относительная влажность. Замеры проводили с помощью измерителя температуры и влажности «ТКА-ПК» (модель 41) и термоэлектронанемометра ТКА-ПКМ (модель 60). Для изучения динамики изменений температуры и относительной влажности воздуха в течение суток использовали метеорологические термограф М-16 и гигрограф М-21.

Уровни шума и общей вибрации в помещениях измеряли анализатором шума и вибрации «Ассистент». Для измерений показателей световой среды использовали люксметр-яркометр ТКА-ПКМ (модель 02), пульсметр-люксметр ТКА-ПКМ (модель 08) и УФ-радиометр ТКА-ПКМ (модель 12).

Экспресс-диагностику химического состава воздуха в аудиториях осуществляли с помощью газоанализаторов «Хоббит» и «ОКА», а также насоса аспиратора НП-3М с индикаторными

трубками, что позволило определить содержание озона, диоксида азота, оксида углерода, аммиака, сероводорода, формальдегида и других вредных химических веществ.

В качестве объекта гигиенических исследований вышеприведенных производственных факторов были выбраны кафедры анатомии, гистологии, физики, социально-гуманитарных наук, биологии, биологической и общей химии. Выбор кафедр обосновывался объемом учебных часов на 1 и 2 курсах лечебного факультета, проводимых в течение учебного года.

С целью оценки удовлетворенности образовательным процессом студентов, был использован специально разработанный многомерный опросник, включающий 30 пунктов, охватывающий пол, возраст студентов, особенности учебного процесса, характеристику и режим учебного дня, питания, оценку материально-технического обеспечения учебного процесса, библиотечным фондом, информированностью, оценку удовлетворенности взаимодействием с профессорско-преподавательским составом университета.

В исследовании приняли участие студенты 1 курса лечебного факультета СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2012 года зачисления (n = 75). В изучаемой совокупности обследованных

преобладали девушки (65,3%). Возраст анкетированных студентов распределился следующим образом: 17–19 лет – 85%; 20–22 года – 7%; 23–25 лет – 6%; 26 лет и старше – 2%. Обработка проводилась с использованием оценки достоверности (репрезентативности) результатов исследований (P = 95%, t = 2).

### Результаты и их обсуждение

Проведенные медико-социологические исследования по изучению мнения студентов о качестве обучения на младших курсах медицинского университета, позволили установить, что большинство студентов субъективно оценили как свое здоровье, так и качество жизни на 4 балла по пятибалльной шкале (70,7% и 42,7% соответственно).

Установлено, что более половины (70,1%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 59,7 \div 80,5$ ) первокурсников удовлетворены своей студенческой жизнью (табл. 1).

Исследование выявило удовлетворенность обучающихся уровнем освоения образовательных программ и их содержанием (70,6% и 50,6% соответственно). В общей совокупности 46,6% (при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 35,1 \div 58,1$ ) студентов считают, что организация учебного процесса соответствует их требованиям.

Таблица 1

### Показатели оценки здоровья, качества жизни и степени удовлетворенности студентами образовательным процессом (%)

Показатель	Критерии оценки				Итого, %
	Отлично \ полностью удовлетворен	Хорошо \ скорее удовлетворен	Удовлетворительно \ Не очень удовлетворен	Неудовлетворительно \ совсем не удовлетворен	
Субъективная оценка состояния здоровья	8,0±3,1	70,7±5,3	1,3±1,3	20,0±4,6	100,0
Оценка качества жизни	22,7±4,9	42,7±5,7	24,0±4,9	10,6±3,6	100,0
Удовлетворенность студенческой жизнью	70,1±5,3	18,7±4,5	5,3±2,5	5,9±2,5	100,0
Удовлетворенность содержанием образовательной программы	50,6±5,8	37,3±5,1	10,3±3,5	1,8±1,4	100,0
Удовлетворенность уровнем освоения образовательной программы	70,6±5,3	9,3±3,4	20,0±4,6	0,1±0,1	100,0
Удовлетворенность библиотечным, информационным, организационным обслуживанием	38,7±5,6	22,6±4,9	18,7±4,5	20,0±4,6	100,0

Субъективная оценка студентов достаточности полученных знаний для эффективной профессиональной деятельности показала, что значительная часть первокурсников (28,0%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 17,6 \div 38,4$ ) указывает на недостаточное приобретение практических знаний и умений.

Определение удовлетворенности деятельностью ВУЗа в вопросах обеспечения качества подготовки специалиста, обеспеченности высококвалифицированными преподавателями, учебно-методической литературой и аудиториями, организацией на кафедрах и деканате сессий показала, что с точки зрения учащихся работа ведется в Университете на уровне «отлично» для 12,0% опрошенных, «хорошо» – 28,0%, «удовлетворительно» – 45,3%, и только 14,7% студентов дали отрицательную оценку.

Удовлетворенность библиотечным, информационным, социальным, организационным обслуживанием отмечена у значительной части студентов (38,7% при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 27,4 \div 50,0$ ). Уровень материально-технического обеспечения научно-исследовательской деятельности в Университете большинством студентов (77,3%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 67,6 \div 87,0$ ) оценивается до 5 баллов из 10 возможных.

Анализ удовлетворенности обучением первокурсников в ВУЗе показал, что большинство студентов (60,1%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 48,8 \div 71,4$ ) положительно оценивают отношения «преподаватель – студент» и «сотрудник – студент». В студенческом коллективе устанавливаются позитивные отношения (90,7%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 84,0 \div 97,4$ ). Отмечено, что большинство учащихся (85,5%, при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 77,3 \div 93,7$ ) удовлетворены отношениями с администрацией ВУЗа.

Исследование показало, что 74,7% при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 64,7 \div 84,7$  студентов удовлетворены доступностью информации о жизни университета. Студенты ежемесячно обеспечиваются в деканате газетой «Вестник СЗГМУ»; регулярно доносится информация о планируемых культурно-массовых и научных мероприятиях членами студенческого совета и совета СНО курсов; вопросы учебного процесса освещаются старостами групп, старостами циклов, деканами и вывешена на стендах в деканате, на кафедрах и при входе в Университет на информационном стенде.

Необходимо отметить, что 53,5% (при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 42,0 \div 65,0$ ) первокурсников не полно-

стью удовлетворены оснащением учебных аудиторий современным техническим оборудованием, а 76,1% (при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 66,3 \div 85,9$ ) учащихся выразили пожелание по улучшению санитарно-гигиенического состояния пунктов общественного питания и мест общего пользования в ВУЗе. В то же время 64,0% (при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 52,9 \div 75,1$ ) студентов отмечают начало проведения ремонтных работ и положительные изменения в студенческой столовой и санитарных комнатах по сравнению с началом учебного года.

Поскольку медико-социологическое исследование проводилось среди студентов первого курса, очень важен вопрос адаптации учащихся жизни в студенческом общежитии. Результаты обследования свидетельствуют о том, что 65,3% (при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 54,4 \div 76,2$ ) студентов удовлетворены бытовыми условиями в жилых комнатах общежития Университета и студенческого городка Санкт-Петербурга.

Установлено, что более половины обследованных студентов (57,3% при  $p < 0,05$ ,  $t = 2$ ,  $P_{\text{ген}} = 45,9 \div 68,7$ ) настроены оптимистично на перспективы своего будущего трудоустройства и удовлетворены выбранной профессией. Однако студенты – первокурсники указывают на первоочередные (с их точки зрения) проблемы по оптимизации учебного процесса – это рациональное составление расписания занятий (25,0%) и организация самостоятельной работы на кафедрах (25,0%).

Исследование показало, что изучение удовлетворенности образовательным процессом студентов целесообразно для обоснования необходимости проведения мероприятия по совершенствованию образовательного процесса в университете, повышению качества жизни студентов и преподавателей.

Анализ результатов гигиенических исследований условий обучения свидетельствовал о том, что в целом микроклиматические условия в учебных классах соответствовали предъявляемым требованиям, за исключением тех периодов года, когда центральное отопление было отключено – начало осеннего и окончание весеннего семестров. В это время микроклимат учебных помещений характеризовался как охлаждающий с низкими величинами температуры воздуха (от 17°C до 19°C) и повышенными уровнями относительной влажности (от 60% до 75%). При этом подвижность воздуха была невысокой и не выходила за пределы нормативных значений. Данная особенность была характерна для

всех без исключения учебных помещений на кафедрах младших курсов, и особенно для лекционных аудиторий, расположенных на первом этаже (табл. 2).

Уровни искусственной освещенности ряда учебных классов на кафедрах химии, биологии, иностранных языков, гистологии были недостаточными и не соответствовали гигиеническим нормативам (составляли менее 300 лк), что позволило отнести условия труда студентов по данному фактору к вредным. Факт недостаточности искусственного освещения в учебных аудиториях преимущественно был связан с отсутствием работающих люминесцентных ламп в светильниках, обеспечивающих общее освещение учебных помещений.

Измерения производственного шума показали, что его как общие и эквивалентные уровни, так и спектральная характеристика в основном соответствовали предъявляемым требованиям. Небольшие и временные отклонения отмечались на кафедрах, где параллельно с учебным процессом проводился ремонт соседних помещений. Уровни общей вибрации также соответствовали допустимым величинам.

Оценка химического состава воздушной среды по данным аттестации рабочих мест преподавателей дала основание утверждать о соответствии фактических концентраций вредных химических веществ их предельно допустимым величинам (ПДК) в большинстве учебных помещений. Однако на кафедре нормальной анатомии были установлены существенные превышения ПДК по формальдегиду в секционном зале и в учебных классах при работе с анатомическими препаратами, хранящимися в растворе формалина.

Анализ первичной медицинской документации свидетельствует о том, что более половины студентов можно отнести к группе практически здоровых, а более 40,0% имеют хронические формы заболеваний. В процессе обучения на 1 курсе в медицинском вузе удельный вес больных с хронической патологией возрастает, особенно заболеваний органов пищеварения, костно-мышечной системы, расстройств нервной системы, слуха и глаза. Почти 1/3 студентов первого курса к концу учебного дня отмечают значительно выраженную утомляемость и резкое снижение работоспособности.

Таблица 2

**Гигиеническая оценка производственных факторов в учебных аудиториях**

Учебные помещения (кафедра)	Параметры микроклимата (холодный период года, центральное отопление включено)			Искусственная освещенность, лк	Уровни звука и эквивалентные уровни звука, дБ А	Содержание вредных химических веществ
	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с			
Норма:	22–24	40–60	< 0,1	> 300	< 40	< ПДК
– медицинской биологии	23,1±0,3	46±5	0,08±0,01	260±30	32±2	< ПДК
– биологической и общей химии	22,8±0,4	49±3	0,04±0,02	220±40	34±4	< ПДК
– гистологии, эмбриологии и цитологии	23,0±0,2	47±4	0,06±0,01	250±40	37±5	< ПДК
– анатомии человека	22,4±0,3	48±5	0,07±0,02	310±40	35±3	1,7–2,9 ПДК по формальдегиду
– иностранных языков	23,2±0,2	49±3	0,04±0,01	210±70	32±4	< ПДК
– латинского языка	23,3±0,2	47±3	0,08±0,02	330±40	34±3	< ПДК
– социально-гуманитарных наук, экономики и права	23,4±0,4	43±2	0,05±0,01	340±30	35±2	< ПДК

## Заключение

Проведенные объективная гигиеническая оценка и субъективные медико-социальные исследования факторов риска учебного процесса на младших курсах в целом свидетельствуют о благоприятных условиях обучения и удовлетворительном состоянии лекционных аудиторий и учебных классов.

При этом целесообразно проводить регулярные контрольные измерения параметров микроклимата в учебных помещениях университета. На кафедрах, где проводятся занятия со зрительными нагрузками (биологии, гистологии, химии), рекомендуется постоянный контроль уровней искусственной освещенности, особенно в зимний период времени.

Гигиеническая оценка химического состава воздуха учебных помещений на кафедре анатомии определяет необходимость установки дополнительной принудительной приточно-вытяжной вентиляции в помещениях кафедры.

Изучение удовлетворенности студентами образовательным процессом целесообразно обсуждать. Для обоснования комплекса мероприятий по совершенствованию образовательного процесса в университете, улучшения качества жизни студентов и преподавателей необходимо изучать и учитывать их мнение. Важно совершенствовать систему пропаганды здорового образа жизни и повышение уровня медико-профилактической активности студентов, особенно на младших курсах высших учебных заведений.

## Литература

1. *Чечерин, Л.П.* Состояние здоровья подростков как призывного ресурса / Л.П. Чечерин, В.О. Щепин, А.А. Согияйнен // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 3. – С. 20–24.

2. *Лучкевич, В.С.* Оптимизация системы информированности как основа профилактики аддиктивных нарушений и улучшения качества жизни городских жителей / В.С. Лучкевич, Н.О. Григорьева, Г.Н. Мариничева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2(39). – С. 233–234.

3. *Кучма, В.Р.* Гигиенические проблемы здоровьесберегающего воспитания и обучения в процессе модернизации школы / В.Р. Кучма, М.И. Степанова, Л.М. Текшева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1/2. – С. 40–45.

4. *Алуф, О.Б.* Гигиеническая характеристика образа жизни студентов медико-профилактического факультета / О.Б. Алуф, И.А. Мишкич // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 1(38). – С. 279.

5. *Лучкевич, В.С.* Качество жизни как объект системного исследования и интегральный критерий оценки здоровья и эффективности медико-профилактических и лечебно-реабилитационных программ / В.С. Лучкевич. – СПб.: Каро-Нева, 2011. – 86 с.

---

*Т. З. Аликбаев*

*Тел.: (8)965-053-98-31*

*e-mail: talikbaev@mail.ru*

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕСЕМЕЙНОЙ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ КАРДИОМИОПАТИИ – СИНДРОМА ТАКАЦУБО***Ю.С. Удлер, Т.Н. Новикова*<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия**CLINICAL CASE OF THE NON-FAMILIAL UNCLASSIFIED FORM OF THE CARDIOMYOPATHY – SYNDROME TAKOTSUBO***J. S. Udler, T. N. Novikova*<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> The state health care institution «Pokrovskaya city hospital», Saint-Petersburg, Russia

© Ю.С. Удлер, Т.Н. Новикова, 2014

В статье представлен современный взгляд на редкое заболевание миокарда – несемейную неклассифицированную форму кардиомиопатии – синдром «такацубо», имитирующий острый инфаркт миокарда. Описан случай классического течения заболевания у женщины 51 года. У больной остро манифестировавшая кардиомиопатия была спровоцирована стрессовой ситуацией и повреждением миокарда катехоламинами. На ЭКГ регистрировалась картина острого инфаркта миокарда, на ЭхоКГ присутствовали признаки дисфункции левого желудочка, при этом во время коронарографии не выявлены стенотические изменения субэпикардальных коронарных артерий. В течение недели перечисленные изменения подверглись полному регрессу благодаря правильно оказанной в стационаре помощи.

**Ключевые слова:** синдром такацубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, несемейная неклассифицированная форма кардиомиопатии.

The modern opinion on a rare disease of myocardium – the non-familial unclassified form of cardiomyopathy – syndrome takotsubo which mimic acute myocardial infarction is presented in the article. The case of a classical form of disease is described at 51 years old woman. The acute cardiomyopathy has been provoked by a stressful situation, damage of myocardium has been related to catecholamines release. On ECG the picture of an acute myocardial infarction was registered, on ЭХОКГ there were signs of left ventricular dysfunction and absence of epicardial coronary stenoses on coronary angiography. The revealed changes were fully reversible with supportive care in hospital within a week.

**Key words:** syndrome takotsubo, stress-induced cardiomyopathy, non-familial unclassified form of cardiomyopathy.

**Введение**

Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром «такацубо», синдром «разбитого сердца», оглушенный миокард, синдром транзиторной дисфункции левого желудочка) – нечасто встречающаяся неклассифицированная форма приобретенной кардиомиопатии (КМП), в основном возникающая в ответ на физический или психоэмоциональный стресс. Такацубо в переводе с японского означает горшок для ловли осьминога с округлым основанием и узким горлышком. Именно такую форму левого желудочка (ЛЖ) в 1990 г. японские кардиологи Н. Sato с соавторы описали как транзиторное баллоноподобное расширение верхушки сердца (apical ballooning syndrome) [1].

По клиническим и электрокардиографическим признакам заболевание напоминает острый коронарный синдром. При эхокардиографическом исследовании обычно выявляется транзиторная дискинезия верхушечных сегментов миокарда левого желудочка (ЛЖ), срединных и верхушечных отделов межжелудочковой перегородки (МЖП), гиперкинезия базальных отделов ЛЖ [2]. КМП «такацубо» встречается преимущественно у женщин менопаузального возраста, чаще у пациенток с характерным (импульсивным) характером и обусловлена обратимым повреждением кардиомиоцитов катехоламинами. Обычно болезнь не связана с ИБС и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, хотя в случае обширного повреждения миокарда возможен летальный исход.

По литературным данным, осложнения в остром периоде встречаются примерно в 20% случаев [3]. К ним относят острую левожелудочковую недостаточность, перикардит, различные варианты нарушения ритма сердца и проводимости. Осложнениями заболевания могут быть кардиоэмболический инсульт за счет пристеночного тромбообразования и желудочковые нарушения ритма на фоне удлинения интервала QT. Очень редкими, но в то же время самыми грозными осложнениями являются кардиогенный шок, остановка сердца, отек легких, истончение и разрыв миокарда, внезапная смерть. Обычно после перенесенной острой стадии заболевания пациентов ожидает благоприятный исход с хорошим долгосрочным прогнозом. Даже при тяжелой систолической дисфункции в начале заболевания сократительная способность миокарда начинает восстанавливаться уже в первые несколько суток и нормализуется в период от нескольких недель до нескольких месяцев. В отличие от острой левожелудочковой недостаточности на фоне ишемии миокарда, на фоне стресс-индуцированной кардиомиопатии благоприятный эффект оказывают адrenoблокаторы защищающие миокард от катехоламинов. В 5% случаев возникает рецидив заболевания, вероятно, провоцируемый ассоциированным пусковым механизмом: выбросом катехоламинов на фоне эмоциональной нестабильности [4].

### Описание случая

Приводим наблюдавшийся в нашей практике случай благоприятного течения стресс-индуцированной КМП у женщины в менопаузе.

Больная П., 51 год, заболела остро 9 апреля 2013 г. Заболевание манифестировало болями за грудиной давящего характера на фоне эмоционального стресса (смерть подруги), без связи с физической нагрузкой. Эпизод давящих болей за грудиной продолжался в течение 40 минут, купирован приемом корвалола, феназепамом 0,25 мг. На следующие сутки на фоне относительного благополучия (отсутствие рецидива болевого синдрома) появилось неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство страха, головокружение, в связи с чем пациентка обратилась к кардиологу и была госпитализирована. Анамнез ИБС у больной отсутствовал, поэтому ситуация была расценена как впервые возникшая стенокардия. Из сопутствующих заболеваний следует отметить мигрень (страдает более 20 лет), хронический гастродуоденит (ремиссия), диффузно-дистрофическое заболева-

ние позвоночника, аутоиммунный тиреоидит. Семейный анамнез осложнен: отец умер в возрасте 47 лет от острого инфаркта миокарда.

При объективном осмотре в момент госпитализации общее состояние больной расценено как средней степени тяжести. Пульс 92 в 1 минуту, аритмичный, удовлетворительного наполнения. АД на правой руке 165/100 мм рт. ст., на левой – 160/100 мм рт. ст. Тоны сердца сохранены, звучность I тона на верхушке равна звучности II тона. В легких – дыхание везикулярное, живот при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков не было. На ЭКГ, снятой в момент госпитализации: синусовый ритм с частотой 85 в 1 минуту, частые одиночные и парные предсердные экстрасистолы, периоды би- и тригеминии, пробежки неустойчивой хаотической предсердной тахикардии с атриовентрикулярной блокадой II степени, депрессия сегмента ST во II, III, aVF, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, элевация сегмента ST в V<sub>2</sub>–V<sub>3</sub> (рис. 1). Больная была экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение с диагнозом ОКС.

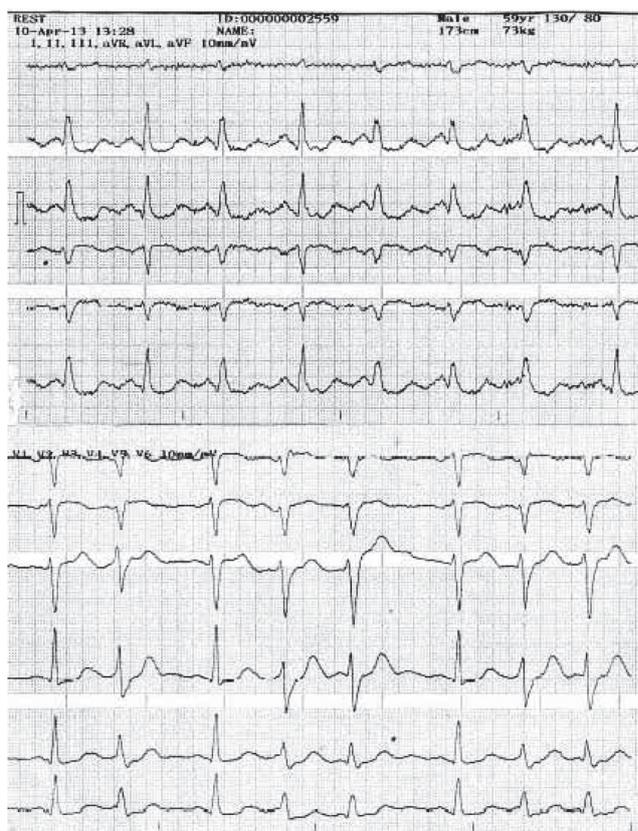


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.  
Объяснение в тексте

После приема 20 мг анаприлина самочувствие улучшилось. На ЭКГ, повторно снятой через 2 часа 13 минут, регистрировался синусовый ритм с частотой 68 в 1 минуту, появилась отрицательная терминальная фаза зубца Т в отведениях  $V_2$ - $V_4$ , что было расценено как субэпикардальная ишемия в области передней стенки и верхушки левого желудочка (рис. 2).

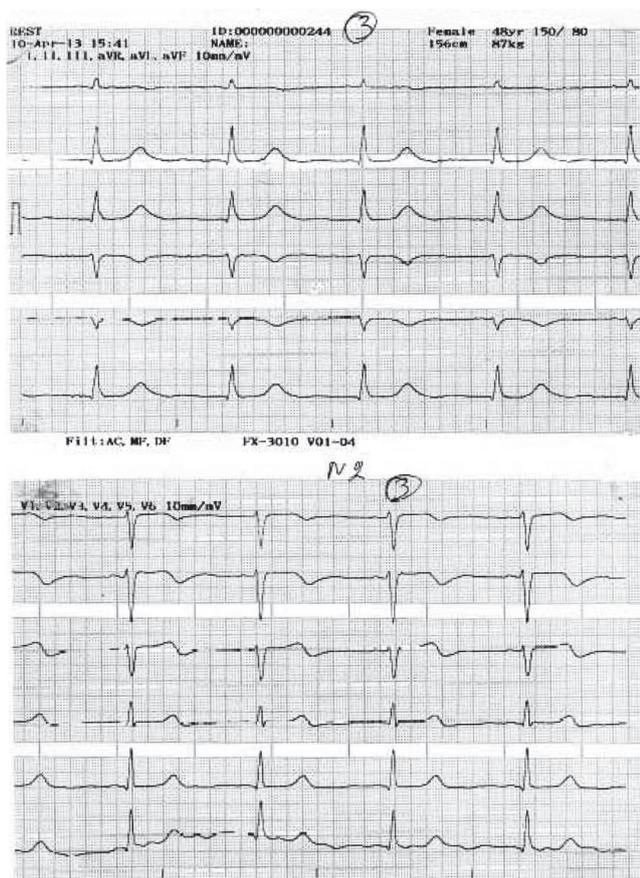


Рис. 2. ЭКГ через 2 часа 13 минут от момента поступления. Объяснение в тексте

На выполненной в день госпитализации ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, миокард желудочков не утолщен (толщина задней стенки левого желудочка 8 мм, межжелудочковой перегородки – 8 мм). Акинезия верхушечного и срединного сегментов МЖП, верхушечных сегментов передней, боковой и задней стенки ЛЖ с аневризматической деформацией контура ЛЖ в области верхушки (рис. 3). Глобальная сократительная способность ЛЖ снижена. Фракция выброса (ФВ), рассчитанная методом Симпсона – 45%. Диастолическая дисфункция ЛЖ (псевдонормальный тип). Сократительная способность правого желудочка не нарушена.

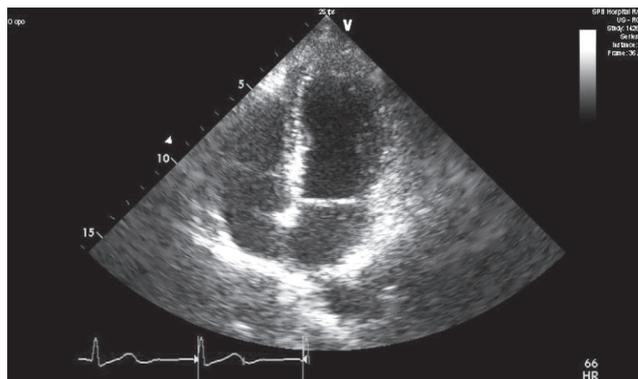


Рис. 3. ЭхоКГ в верхушечной 4-камерной позиции, конец систолы. Аневризматическая деформация контура левого желудочка в области верхушки

В лабораторных анализах обращало на себя внимание повышение концентрации тропонина I до 0,42 нг/мл при поступлении, при повторном исследовании через 6 часов – до 0,33 нг/мл со снижением до 0,079 нг/мл на второй день пребывания в стационаре. Кроме того, обнаружено повышение уровня общего холестерина до 7,1 ммоль/л, ЛПНП до 5,31 ммоль/л.

Учитывая анамнез, клинику, быструю динамику уровня тропонина возникло предположение о наличии у больной синдрома стресс-индуцированной КМП. С целью верификации диагноза 11.04.2013 года больная в удовлетворительном состоянии переведена в городскую больницу № 3 для проведения коронарографии, которая была выполнена в день перевода 11.04.2013 года. При коронарорентрокулографии ангиографических признаков поражения коронарных артерий не выявлено (рис. 4), зон нарушения сократимости ЛЖ также не выявлено. Расчетная ФВ 57%.



Рис. 4. Коронарография, не выявившая патологии коронарных артерий

Состояние больной в последующие дни оставалось удовлетворительным, болевой синдром не рецидивировал. На снятой на пятые сутки от момента начала заболевания ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 77 ударов в 1 минуту, элевация сегмента ST в отведениях  $V_1-V_4$  не определялась. Наблюдались инверсия зубцов Т в отведениях  $V_1-V_3$  (рис. 5).

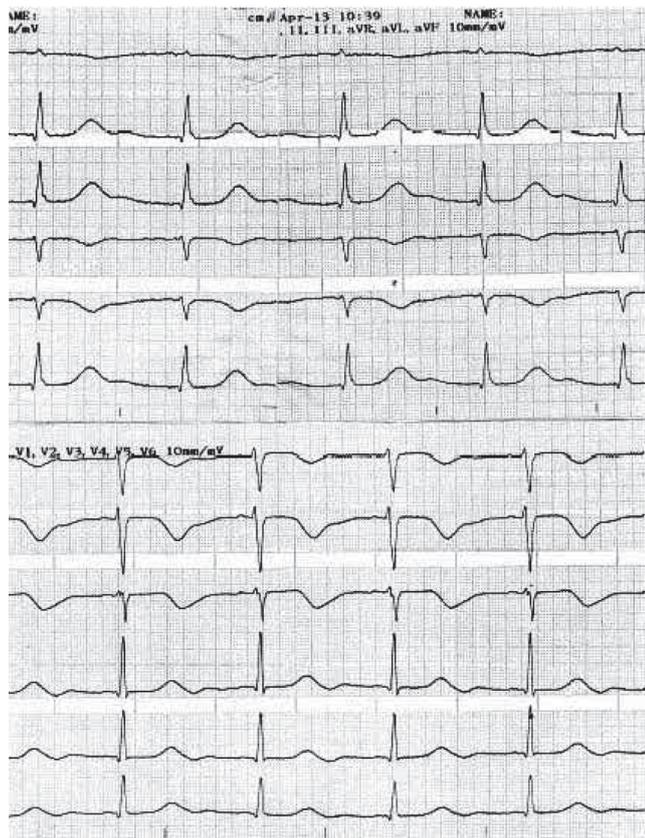


Рис. 5. ЭКГ на пятые сутки от начала заболевания.  
Объяснение в тексте

При повторном эхокардиографическом исследовании на 8 сутки заболевания зон локальных нарушений сократимости ЛЖ выявлено не было. Восстановились систолическая и диастолическая функции ЛЖ. ФВ по Симпсону составила 58%. Больная переведена на долечивание в санаторий на 15 суток от начала заболевания с диагнозом стресс-индуцированная КМП. Диагноз поставлен на основании клинической картины, связи заболевания с тяжелым эмоциональным стрессом, быстрого регресса ЭКГ признаков повреждения миокарда, быстрой

обратной ЭХОКГ динамики, небольшого, не коррелирующего с размером зоны повреждения, увеличения уровня тропонина I и нормализацию его в течение 2-х суток, отсутствия стенотических изменений в коронарных артериях по данным коронарографии, наличия у больной менопаузы с 47 лет.

Специфической терапии, кроме назначения  $\beta$ -адреноблокаторов для защиты миокарда от катехоламинов, при стресс-индуцированной КМП не существует. В стационаре больная получала: плавикс 300 мг нагрузочная доза, далее по 75 мг в течение 8 дней; фраксипарин 0,3 мл  $\times$  2 р/д п/к в течение 3 дней, карведилол 3,125 мг 2 раза в день; тромбо-АСС 100 мг 1 раз в день; рамирил 1,25 мг 1 раз в день; аторвастатин 20 мг 1 раз в день. Продолжить эту терапию ей рекомендовали при выписке.

### Заключение

Стресс-индуцированная кардиомиопатия – редкое, но реально существующее заболевание, имитирующее острый коронарный синдром, достоверно исключить который можно только с помощью коронарографии. Следует отметить, что встречается эта форма кардиомиопатии не только у женщин, но и у мужчин, причем болеют мужчины в более молодом возрасте, чем женщины.

### Литература

1. Sato, H. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / H. Sato [et al.] // In: Kodama K., Haze K. Hom M, eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. – Tokyo : Kagakuhyouronsya Co., 1990. – P. 56–64.
2. Гиляров, М.Ю. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо) / М.Ю. Гиляров, М.С. Сафарова, А.Л. Сыркин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 80–84.
3. Лиманкина, И.Н. Кардиомиопатия такатцубо / И.Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 48–58.
4. Cimarelli, S. Transient left ventricular dysfunction syndrome: patho-physiological bases through nuclear medicine imaging. / S. Cimarelli [et al.] // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 144 (2). – P. 212–218.

Т.Н. Новикова  
Тел.: +7-921-997-04-92  
e-mail: novikova-tn@mail.ru

**СЛУЧАЙ СТРОНГИЛОИДОЗА У БОЛЬНОГО С ДЕРМАТОМИОЗИТОМ**

В.И. Трофимов<sup>1</sup>, В.Н. Марченко<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>, Т.Г. Шемеровская<sup>3</sup>, М.Г. Рыбакова<sup>1</sup>,  
О.А. Смольская<sup>3</sup>, М.К. Зинакова<sup>1</sup>, Т.А. Латшина<sup>1</sup>, Н.Н. Рогачева<sup>1</sup>, Н.В. Швед<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Городской ревматологический центр, Санкт-Петербург, Россия

**THE CASE OF STRONGYLOIDIASIS IN PATIENT WITH DERMATOMYOSITIS**

V.I. Trofimov<sup>1</sup>, V.N. Marchenko<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>2</sup>, T.G. Shemerovskaya<sup>3</sup>, M.G. Rybakova<sup>1</sup>,  
O.A. Smulskaya<sup>3</sup>, M.K. Zinakova<sup>1</sup>, T.A. Lapshina<sup>1</sup>, N.N. Rogachyova<sup>1</sup>, N.V. Swede<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The First Saint-Petersburg Pavlov's State Medical University, Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> The City rheumatologic center, Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Представлен случай диагностики редкого паразитарного заболевания у больного дерматомиозитом на фоне массивной глюкокортикоидной терапии, явившейся провоцирующим фактором в активизации паразитарного заболевания. Не типичная клиническая картина паразитарного заболевания послужила причиной его поздней диагностики.

**Ключевые слова:** стронгилоидоз, дерматомиозит, диагностика.

The case of rare parasitic disease in the patient with dermatomyositis under the massive systemic glucocorticoid treatment has been discussed from the point of view causes of its late diagnostics and mechanisms of parasitic disease activation. Atypical clinical presentation of the parasitic disease is carefully analyzed.

**Key words:** strongyloidosis, dermatomyositis, diagnostics.

**Введение**

Стронгилоидоз – хронически протекающее заболевание, вызываемое паразитированием в организме человека нитевидных нематод типа *Strongyloides stercoralis* (кишечная угрица), характеризуется разнообразными проявлениями патологии желудочно-кишечного тракта и общими аллергическими проявлениями [1]. Заболевание впервые было описано французским врачом Нормандом (Normand) в 1876 г. Интерес к этой инвазии в последние десятилетия значительно возрос в связи с тем, что данная патология все чаще выявляется у больных, длительно находящихся на терапии ГКС, цитостатиками, ВИЧ-инфицированных и принимает тяжелое течение, нередко являясь причиной смертельного исхода [2, 3]. Очаги стронгилоидоза зарегистрированы в большинстве стран мира, пораженность населения особенно велика в странах с теплым и влажным климатом. У некоторых групп жителей из Африки и Юго-Восточной Азии, стронгилоидная инвазия обнаруживается с частотой до 20%. В СНГ наиболее интенсивные очаги стронгилоидоза

приурочены к влажным субтропикам Азербайджана (пораженность населения в среднем 18,6%, максимальная – до 40%), Грузии (средняя пораженность 2,4%) и Украины (1,5–2% в лесостепной зоне). В России, в Краснодарском крае стронгилоидоз выявляется с частотой от 0,2 до 2% [1, 4]. Источник заражения – человек. Взрослые гельминты паразитируют в слизистой оболочке тонкого кишечника, при интенсивной инвазии – в пилорической части желудка, слепой и ободочной кишке, иногда также в желчных протоках и панкреатических ходах.

В России случаи стронгилоидоза очень редки, однако в связи с активной миграцией населения, ростом числа ВИЧ-инфицированных, агрессивной иммуносупрессивной терапией, которую все чаще назначают при лечении различных заболеваний, мы можем встретиться с этой инфекцией и в наших северных широтах. В большинстве случаев диагноз стронгилоидоза очень трудно установить в связи с нетипичностью клинической картины и возможными масками заболевания.

**Описание случая**

Больной К., 60 лет, поступил в клинику госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 15.11.2011 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость, быструю утомляемость, боли в горле, постоянные, ноющего характера, без иррадиации, усиливающиеся при глотании, сухость во рту, потерю аппетита, снижение массы тела на 14 кг за 2 месяца.

Известно, что в возрасте 45 лет впервые появились боли в мышцах, суставах, скованность. После обследования был поставлен диагноз неспецифический полиартрит. Лечение проводилось ГКС (30 мг/сут) с хорошим эффектом. Затем амбулаторно получал 7,5 мг с полной отменой через 6 мес. (самостоятельно). Периодически при болях принимал индометацин с положительным эффектом. В июне 2011 г. появилась и постепенно начала нарастать мышечная слабость, отек лица, век, мышц верхних конечностей, покраснение лица. Лечился гомеопатическими средствами с положительным, но непродолжительным эффектом. В июле появился отек мышц нижних конечностей, нарушение глотания, поперхивание, вновь нарасла мышечная слабость. Был консультирован ревматологом, поставлен диагноз дерматополимиозит, по поводу которого назначено 60 мг преднизолона per os: направлен на госпитализацию в КРБ № 25 (период госпитализации с 25.07.11 по 22.09.11). По данным лабораторного обследования выявлено повышение АЛТ – 62 Е/л, АСТ – 90 Е/л, ЩФ – 127 Е/л, КФК – 924 Е/л, ЛДГ – 1034 Е/л. РФ, АНФ, Ат к двуспиральной ДНК, ЦИК – отрицательные. СРБ < 6 мг/л. Трехкратно выполнено цитологическое исследование мокроты – слизистая, вязкая, белая, эпителий плоский в умеренном количестве, альвеолярные клетки в небольшом количестве, преобладают нейтрофилы, лейкоциты 20–25 в п/зр, эритроциты 1–3 в п/зр, кокки в умеренном количестве, МБТ не обнаружены. Исключалась онкопатология: ФГДС (11.08.11) – поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. УЗИ брюшной полости (06.07.11) – деформация желчного пузыря. Рентгенологическое исследование и КТ легких (август 2011) – эмфизема легких, очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. Ранее на амбулаторном этапе была выполнена ФКС (02.03.11.) – дивертикулез левой половины толстой кишки, внутренний геморрой, выпадение прямой кишки. В ГРЦ установлен диагноз:

дерматополимиозит, острое течение, активность 2. Проведен курс пульс-терапии ГКС с последующим переводом на пероральный прием в дозе 90 мг/сут. Отмечалась незначительная положительная динамика. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, аппетит был хороший, обслуживал себя самостоятельно, вес стабилизировался. КФК – 73 Е/л, ЛДГ – 733 Е/л, АЛТ – 53 Е/л, АСТ – 22 Е/л (11.10.11). В октябре 2011 года появились боли в горле, постоянные, ноющего характера, без иррадиации, усиливающиеся при глотании. Выполнено КТ шеи (05.11.11), где имелись признаки повреждения правой стенки верхней трети гортани, диффузные изменения черпало-надгортанных связок. Аппетит ухудшился, начал терять в весе. Резкое ухудшение в течение 10 дней, когда резко нарасла мышечная слабость, пропал аппетит, появилась сухость во рту. Обслуживал себя с трудом, что потребовало его госпитализации.

*Anamnesis vitae:* Родился в г. Ленинграде в семье рабочих. Образование 10 классов. Условия жизни – удовлетворительные. Работал с 19 лет слесарем, в дальнейшем – водителем, последнее время работал на кладбище (устанавливал памятники). Профессиональные вредности работа на улице, с землей. Аллергологический анамнез спокойный. Наследственность: мать страдала смешанным заболеванием соединительной ткани (СКВ+РА). Курил с 25 лет по пачке в день, на момент госпитализации – по 1–2 сигареты в день. Алкоголь употреблял через день, в количестве 0,5 л, преимущественно пиво. Эпидемиологический анамнез: в анамнезе вирусный гепатит С. Выезд за пределы города отрицал. Дисфункцию кишечника за последние 4 недели отрицал. При дополнительном опросе по системам отмечал периодические обострения хронического бронхита, преимущественно в осенне-весенний период, проявляющиеся кашлем с отхождением слизисто-гноющей мокроты.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Контактен. Ориентирован в пространстве и времени. Истощен. Окраска кожных покровов коричневая. Цианоза нет. Кожа сухая, тургор снижен. Кисетный рот. Сыпи, расчесов нет. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Пульс 120 в 1 минуту ритмичный, удовлетворительных свойств. Пульсация на *a. dorsalis pedis* ослаблена с 2-х сторон. Границы сердца не изменены. Тоны сердца громкие, 1-й тон на верхушке громче 2-го. При ау-

скульгации сердца и крупных сосудов шумы не выслушиваются. АД 110/80 мм рт. ст. ЧДД 26 в минуту. Перкуторно над легкими коробочный звук. Дыхание жёсткое, сухие хрипы. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Край печени пальпируется на 1,5 см ниже рёберной дуги, ровный, безболезненный. Почки и селезенка перкуторно не увеличены. Перистальтика кишечника выслушивается отчетливо. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Опорно-двигательная система: пальпация остистых отростков болезненная в шейном и грудном отделах. Плотный отек дистальных фаланг кистей рук. Щитовидная железа не увеличена. Дермографизм белый, нестойкий. Тремор не выявлен. Ригидность затылочных мышц отсутствует. Зрачки круглой формы, анизокория не определяется. Реакция на свет прямая на аккомодацию содружественная. D = S. Нарушения чувствительности отсутствуют. Мышечная сила – 3 балла во всех группах мышц. Парезы и параличи отсутствуют.

С учетом клинико-лабораторной картины заболевания, наследственной предрасположенности диагноз дерматополимиозита не вызывал сомнения. Однако отсутствие эффекта от терапии, нарастание симптомов, отсутствие аппетита и потеря массы тела заставляет предположить вторичный характер дерматополимиозита на фоне онкологического процесса.

*Предварительный диагноз.* Основной: вторичный дерматополимиозит, активность 2. Нео неясной локализации (гортань, ЖКТ, легкие). Сопутствующий: ХОБЛ, средней степени тяжести, вне обострения. Сахарный диабет, дебют. Внутренний геморрой. Выпадение прямой кишки.

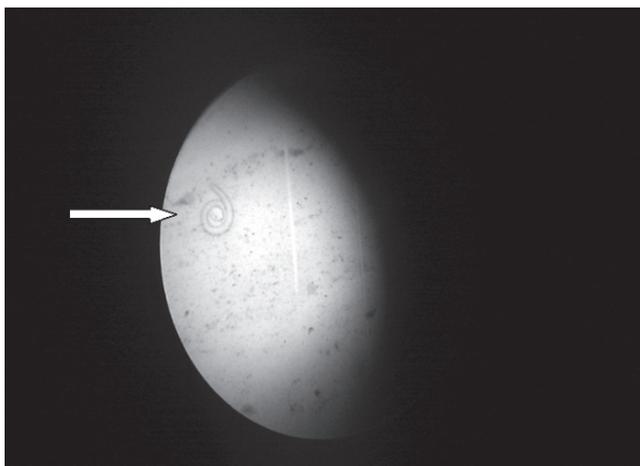
Продолжалась терапия ГКС в прежней дозе (90 мг /сут) под прикрытием омега-3, инфузионная терапия, коррекция гликемии крови (инсулинотерапия) в связи с выявленным сахарным диабетом. Проводилось обследование: Реакция Грегерсена и кал на я/г (дважды) – отрицательная. HBs-Ag, RW – отрицательный. HCV-Ab – положительный. Фибриноген 4,70 г/л, коагулограмма – показатели в норме, изокоагуляция. Клинический анализ крови эр  $4,8 \times 10^{12}$ ; Hb 147 г/л; ЦП 0,92; Ht 41%; Тр  $223 \times 10^9$ ; Л  $7,3 \times 10^9$ ; Э 3,1; Б 0,4; Н 82,7; Лимф 12,2; М 7,6. Миоглобин 119,4 нг/мл (N до 106); ЛДГ 692 Е/л (N до 500); КФК 33 Е/л; АНФ 1:160; РФ 1:20. Альфа-фетопротеин, PSA –

в норме. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 89 в мин. Повышение нагрузки на правое предсердие и правый желудочек. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Больной осмотрен ЛОР-врачом, проведена фиброларингоскопия, на момент осмотра деструктивных изменений со стороны верхних дыхательных путей не обнаружено. Осмотрен неврологом: Паранеопластический вторичный дерматополимиозит? Миастенический синдром? Полинейропатия. По мнению онколога, у больного вторичный дерматополимиозит, Нео неуставленной локализации. За все время наблюдения состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления интоксикации, анорексия. Проводился поиск онкологического процесса. Выполнены рентгенологическое контрастирование пищевода – патологии не выявлено; УЗИ органов брюшной полости и почек – диффузные изменения тканей печени и поджелудочной железы; Rg органов грудной клетки – перибронховаскулярные изменения в базальных сегментах обоих легких. Подчеркнуты стенки мелких бронхов во всех отделах обоих легких.

На 9-е сутки нахождения в стационаре в клиническом анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 87 г/л. В связи с резким снижением уровня гемоглобина (с 147 до 87 г/л) и подозрением на желудочно-кишечное кровотечение осмотрен дежурным хирургом. Данных за кровотечение выявлено не было. К вечеру того же дня появился субфебрилитет (несмотря на проводимую антибактериальную терапию цефтриаксоном в суточной дозе 1,0).

На 10-е сутки с момента госпитализации впервые за все время наблюдения стала отходить мокрота, в большом количестве, зеленоватая, со сгустками крови в значительном количестве, нарастала заторможенность, появилось вздутие живота, больной практически не мог глотать. В связи с этим был установлен «центральный» катетер, и больной переведен на внутривенное введение ГКС в дозе 180 мг преднизолона в сутки. Мокрота отправлена на цитологическое исследование, КУМ, атипичные клетки. В нативном препарате были обнаружены филяриевидные личинки в большом количестве – стронгилоидоз диссеминированная форма? (рис. 1). Слизь и клеточный детрит в большом количестве. КУМ не обнаружены. Значительная примесь крови (эритроциты в разрушенном состоянии).



**Рис. 1.** Филариевидная личинка в мокроте

Были получены результаты КТ гортани, органов грудной клетки, брюшной полости, в которых имелись признаки последствий разрыва стенки правого грушевидного синуса (эмфизема жировых пространств шеи справа). КТ – картина диссеминированного процесса в легочной ткани. Данных за наличие объемных образований органов брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

Больной был осмотрен инфекционистом, предположительный диагноз: Стронгилоидоз, рекомендовано повторное исследование мокроты в паразитологическом центре, анализ крови на ф. 50.

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, подозрением на легочное кровотечение, больной переведен в реанимационное отделение клиники госпитальной хирургии. По данным ФБС и ФГДС подтверждено желудочно-кишечное и легочное кровотечение. Поводилась гемостатическая, инфузионная терапия. Кровотечение было остановлено. Осмотрен инфекционистом (повторно), диагноз стронгилоидоза подтвержден при повторном исследовании мокроты, назначен курс немозола. Однако, несмотря на проводимую терапию, больной скончался на 15-е сутки от момента госпитализации в связи с развившимся синдромом полиорганной недостаточности.

### **Посмертный диагноз:**

*Основной:*

1. Системный стронгилоидоз с поражением легких, ЖКТ, тяжелое течение.
2. Дерматополимиозит, острое течение, активность 2.

*Осложнения:* Состоявшееся легочное и желудочно-кишечное кровотечение (24–26.11.11.)  
Отек легких.

*Сопутствующий:* ХОБЛ, средней степени тяжести, обострение. Сахарный диабет, тип 2. Внутренний геморрой. Выпадение прямой кишки.

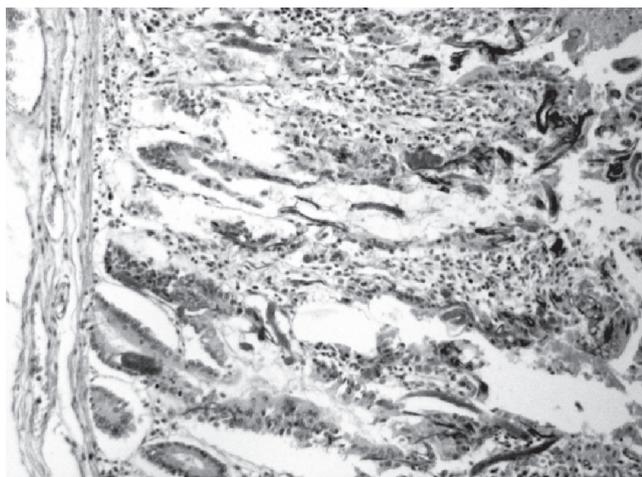
При аутопсийном исследовании наиболее выраженные изменения наблюдались в *пищеварительной системе*: желудок растянут, вздут, в его полости было 900 мл непрозрачной, окрашенной кровью жидкости. В слизистой оболочке точечные, очаговые, частью сливные кровоизлияния. Определяются три участка с дефектом размерами до 5×4 см, с белесоватыми, рыхлыми наложениями, с темно-красным дном. На передней стенке 12-перстной кишки поверхностный дефект размером 3×3 см. Слизистая оболочка тонкой кишки темно-красного цвета тусклая, складчатая. В просвете измененная кровь и окрашенное кровью содержимое. Серозная оболочка тускловатая, темно-красного цвета. Слизистая толстой кишки складчатая, инъецирована, в просвете каловые массы обычного характера. Серозная оболочка кишки блестящая.

*В дыхательной системе:* в слизистой оболочке гортани в области грушевидного синуса справа определяются два проникающих округлых дефекта, с образованием в подслизистом слое сливных кровоизлияний на площади 4 см<sup>2</sup>. Правый большой рог подъязычной кости: надкостница местами отсутствует, дно дефекта красного цвета, поверхность оголенной кости блестящая, бледно-желтого цвета. Легкие тяжелые, безвоздушные. В верхней доле левого легкого (S1–3) пальпаторно определяется уплотнение. Ткань отечная, темно-красного цвета. С разреза стекает жидкая кровь, отечная жидкость, окрашенная кровью. В бронхах определяется аналогичная отечная жидкость.

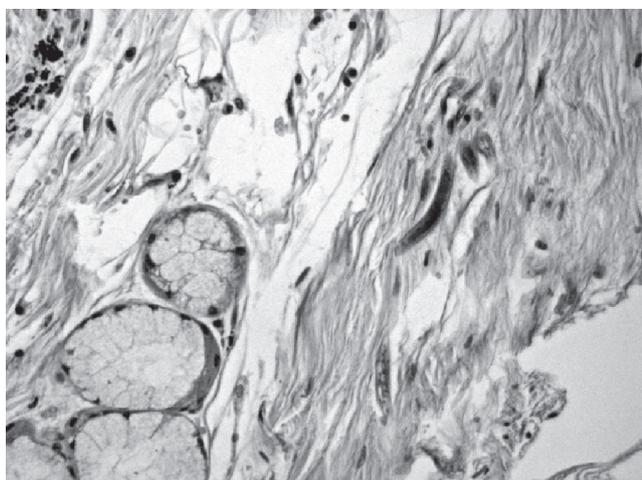
### **Гистологическое исследование**

*Тонкая кишка.* Среди кишечных ворсин в большом количестве определяются базофильные, вытянутой формы, изогнутые в различных направлениях фрагменты, а иногда и интактные нематоды (рис. 2).

*Легкие:* В просвете альвеол преимущественно среди эритроцитов, а также в перибронхиальном пространстве (рис. 3, 4) определяются фрагменты, иногда и целостные, слабо базофильные, вытянутые, изогнутые нематоды. Стенки сосудов преимущественно равномерно утолщены за счет разрастания соединительной ткани.



**Рис. 2.** Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .  
Слизистая оболочка тонкой кишки с массивной инвазией паразитами

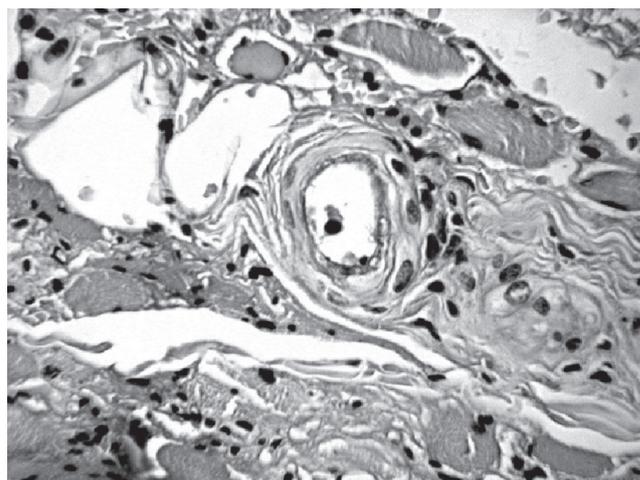


**Рис. 3.** Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .  
Диффузнорасположенные нематоды в перибронхиальном пространстве легкого



**Рис. 4.** Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ .  
Иммерсионная микроскопия.  
Нематоды в перибронхиальном пространстве легкого

*Скелетная мускулатура:* мышцы бедра. Вокруг мелких сосудов и в перимизии выявляются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток. Мышечные волокна атрофичны. Выраженный межмышечный отек. Часть мышечных волокон колбообразно вздуты. Между ними и замещая их, расположены участки соединительной ткани, инфильтрованные клетками лимфогистиоцитарного ряда (рис. 5).



**Рис. 5.** Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .  
Вокруг мелких сосудов и в перимизии мышц бедра выявляются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток

Причиной смерти истощенного больного явилась острая дыхательная недостаточность, возникшая в результате массивного поражения ткани легких, обусловленного паразитарным заболеванием. Генерализованный стронгилоидоз развился на фоне иммунодефицита вследствие ряда причин: системного заболевания, терапии глюкокортикостероидами, хронического вирусного гепатита С, сахарного диабета. Наиболее вероятно, что заражение произошло задолго до начала массивной терапии преднизолоном дерматомиозита, последняя только вызвала активацию паразитарного заболевания, не выявленного при тщательном обследовании больного.

#### **Заключение**

Данный клинический случай, где случайная находка врачом Рогачевой Н.Н. филяриевидных личинок у больного с системным заболеванием позволила поставить точный диагноз, заставляет помнить о редких нозологических

формах, которые могут встречаться не только в эндемичных районах страны.

### Литература

1. *Токмалаев, А.К.* Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы / А.К. Токмалаев, П.М. Кожевникова. – М. : МИА, 2010. – С. 189–196.

2. *Marcos, L.A.* E. Strongyloides hyperinfection syndrome: An emerging global infectious disease / L.A. Marcos [et al.] // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2008. – № 102 (4). – P. 314–318.

3. *Segarra-Newnham, M.* Manifestations, diagnosis, and treatment of Strongyloides stercoralis infection / M. Segarra-Newnham // Ann. Pharmacother. – 2007. – № 41(12). – P. 1992–2001.

4. *Клокова, Г.Ф.* Клинико-эпидемиологические характеристики стронгилоидоза в условиях умеренного климата на территории Краснодарского края / Г.Ф. Клокова, Т.М. Моренец, В.В. Бабич // Актуальные проблемы эпидемиологии, клиники, лечения и профилактики тропических заболеваний. – 1984. – С. 135–138.

---

*В.Н. Марченко*

*Тел.: 8-911-227-43-15*

*e-mail: marchon@mail.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 вверху 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. Подписуемые 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.