

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ

М.Н. Мамедов, М.Б. Бузуртанова, М.Н. Ковригина

ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития России

Цель настоящего исследования – изучение особенностей факторов риска, а также сравнительный анализ различных методов диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов в клинико-амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В одномоментное клиническое исследование было включено 244 человека с СД 1 и 2 типа (средний возраст $46,4 \pm 1,5$ лет. Все пациенты были анкетированы с помощью опросника ВОЗ, у них измерялись артериальное давление, ЧСС, антропометрические показатели, в том числе общая жировая масса с помощью жирового анализатора OMRON BF508. Всем пациентам измеряли концентрацию глюкозы натощак в венозной и капиллярной крови, гликированного гемоглобина (%), общего холестерина (общего ХС) и триглицеридов.

Результаты. Среди лиц с СД 1 типа уровень глюкозы в венозной крови натощак достоверно выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа. Средние показатели уровня глюкозы натощак в венозной крови составили $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л, а в капиллярной крови – $7,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Таким образом, разница между двумя методами измерения составила $6,7 \pm 0,6\%$. У пациентов с СД 1 типа артериальная гипертензия (АГ) встречается в 2,5 раза меньше по сравнению с больными СД 2 типа. Между показателями АД, измеренными механическим и автоматическим приборами, различие составило менее 1%. Среди женщин с СД 2 типа ожирение выявляется в 44% случаев, а среди мужчин – в 42% случаев. У больных с СД 1 типа ожирение выявляется не более, чем в 30% случаев. Средние показатели процентного содержания жира, включая висцеральный жир, как у женщин, так и у мужчин с СД 2 типа с учетом возраста соответствуют высокому отклонению от нормы. Среди лиц с СД 1 типа этот показатель менее выражен по сравнению с больными СД 2 типа. У большинства мужчин и женщин с СД 1 и 2 типов выявлена гиперхолестеринемия.

Заключение. Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска выявляются не только среди лиц с СД 2 типа, но и среди пациентов с СД 1 типа. Результаты экспресс-определения глюкозы, а также измерения АД с помощью автоматического тонометра сопоставимы со значениями референсных методов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типов, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания

PRACTICAL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IDENTIFY IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 1 AND 2

Mamedov MN, Buzurtanov MB, Kovrigina MN

The aim of this study was to investigate the characteristics of the risk factors and comparative analysis of different methods of identify of cardiovascular risk factors in outpatient with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2.

Methods. In cross-sectional clinical study included 244 persons with type 1 and type 2 mean age 46,4 yrs. All patients were interviewed using a questionnaire of WHO, they were measured blood pressure, heart rate, anthropometric data, including total fat mass with fat analyzer OMRON BF508. All patients were also measured venous and capillary blood glucose level, glycated hemoglobin (%), total cholesterol and triglycerides.

Results. The difference between the two measurement glucose methods (in venous and capillary blood) was $6,7 \pm 0,6\%$. In patients with type 1 diabetes hypertension occurs 2.5 times in less compared with patients with type 2 diabetes. The difference between blood pressure measured by mechanical and automatic devices was less than 1%. The percentage of body fat, including visceral fat, both women and men with type 2 diabetes by age corresponds to the high deviation from the norm. Most men and women with type 1 and type 2 had hypercholesterolemia.

Conclusion. Traditional cardiovascular risk factors are identified, not only among individuals with type 2 diabetes, but among patients with type 1 diabetes.

Key words: diabetes mellitus type 1 and 2, risk factors, cardiovascular disease

Введение. СД является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного общества, имеющей негативный прогноз во всем мире. Согласно данным ВОЗ, в настоящий момент численность диагностированного СД составляет 171 млн. человек, а через 20 лет ожидается ее увеличение до 366 млн., то есть на 114% [1].

Около 90% пациентов с СД имеют второй тип. По данным исследования EURODIAB IDDM Complication Study у 3250 больных СД 1 типа из 16 стран Европы частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 9% у мужчин и 10% – у женщин. Она увеличивалась с 6% в возрастной группе 15-29 лет до 25% в возрастной группе 45-59 лет, а также зависела от длительности СД [2].

Согласно результатам Британского исследования по изучению СД (UKPDS) увеличение уровня гликированного гемоглобина на 1% увеличивает все причины смерти на 14%, осложнения, связанные с диабетом – на 21%, периферическую сосудистую патологию – на 43% и микрососудистые заболевания – на 37%. Известно, что основной причиной смерти лиц с СД 2 типа являются ССЗ, связанные с атеросклерозом [3]. В литературе также имеются данные о сердечно-сосудистых осложнениях при СД 1 типа. Через 20 лет после начала СД ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностируют у 29% больных СД 1 типа и нефропатией, и 2-3% – у больных без нефропатии [2]. В ряде исследований сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующийся с СД 2 типа и ИБС в анамнезе. В исследовании Haffner S.M et al. в течение 17 лет наблюдали 51735 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 74 лет (9201 из них умер). Относительный риск сердечно-сосудистой смерти с поправкой на другие факторы риска у мужчин с СД, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и обоими заболеваниями составил 2,1, 4,0 и 6,4 соответ-

ственно, по сравнению с мужчинами, у которых отсутствовали СД или ИМ. У женщин относительный риск составил 4,9, 2,5 и 9,4 раза соответственно. Относительный риск смерти от любых причин составил 1,8, 2,3 и 3,7 у мужчин и 3,2, 1,7 и 4,4 раза – у женщин. У мужчин и женщин с СД общая смертность была сопоставимой, однако сердечно-сосудистая смертность была значительно выше у мужчин [4]. Таким образом, наличие СД и ИМ в анамнезе сопровождается значительным увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности.

В целом, СД и гипергликемия сама по себе, и ее последствия являются важными факторами риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности. Также в увеличении риска развития ИБС у больных СД высока роль и сопутствующих факторов риска, таких как АГ, ожирение, дислипидемия и курение. Доказано, что между некоторыми факторами риска и СД 2 типа имеется тесная патогенетическая связь, и успешная первичная профилактика может способствовать значительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности среди этой категории пациентов [5, 6]. Вместе с тем, кардиологический профиль пациентов с СД 1 типа изучен недостаточно.

В связи с необходимостью проведения широкого скрининга и самоконтроля основных сердечно-сосудистых факторов риска также требуются доступные и простые в обращении медицинские приборы. В настоящий момент на рынке представлены экспресс-аппараты для измерения уровня сахара, общего холестерина, триглицеридов, автоматического измерения АД, определения процентного содержания жира в организме и т.д. [7, 8]. Сопоставление экспресс-методов диагностики с референсными методами и приборами имеет важное практическое значение.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей факторов риска, а так-

же сравнительный анализ различных методов диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с СД 1 и 2 типов в клиничко-амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Клиническое исследование носило одномоментный и сравнительный характер. Всего было включено 244 человека с СД 1 и 2 типов (средний возраст $46,4 \pm 1,5$ лет). Из них 60 женщин (средний возраст $49,9 \pm 1,2$ лет) и 29 мужчин (средний возраст $45,3 \pm 0,8$ лет) имели СД 1 типа (всего 89 пациентов с СД 1 типа), и у 101 женщины (средний возраст $47,5 \pm 1,1$ лет) и 54 мужчин (средний возраст $43,0 \pm 0,9$ лет) диагностирован СД 2 типа. Критериями исключения являлись:

- диагностированные ССЗ, включая стенокардию напряжения, ИМ, мозговой инсульт;
- сердечная недостаточность IIb и III;
- тяжелые и рефрактерные нарушения ритма и проводимости;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- психические нарушения.

Всем пациентам исходно проводилось:

Анкетирование с помощью опросника ВОЗ, включающего социально-демографические показатели, наследственность, алкогольный статус, курение, физическую активность и учет сопутствующих заболеваний;

Двукратное измерение АД и ЧСС в положении сидя с помощью механического тонометра и автоматического тонометра OMRON M3 Expert, Япония. Для анализа использовали среднюю величину двух проведенных измерений.

Антропометрические показатели: рост (в м), масса тела (в кг), ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (см). Для оценки абдоминального ожирения использовали критерии Международной федерации диабета (окружность талии 94 см для мужчин и 80 см – для женщин) [9].

Измерение абдоминального жираотложения, общей массы жировой ткани – с помощью прибора OMRON BF508 (Япония);

ЭКГ регистрировалась в покое в 12 стандартных отведениях.

Биохимические анализы проводили централизованно в лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию. Кровь брали утром натощак после 12-ти часового голодания.

Содержание общего ХС (ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на биохимическом автоматическом анализаторе фотокolorиметрическим методом.

Всем пациентам измеряли уровень глюкозы натощак в венозной крови (глюкозооксидазный метод на фотоэлектроколориметре) и капиллярной крови (сухой метод с использованием тест-полосок и глюкометра OMRON Optium Omega) и гликированного гемоглобина (%).

Статистический анализ

Ввод данных в региональном исследовательском центре производили в программе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществляли сотрудники ГНИЦ ПМ, используя программу SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получали с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии значимости: χ -квадрат, t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

Результаты исследования и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, полностью завершили все основные этапы запланированного протокола.

Согласно протоколу нами были проанализированы 5 факторов сердечно-сосудистых факторов риска (гипергликемия, АГ, ожирение, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), имеющие прогностическое значение в развитии осложнений и потере трудоспособности среди лиц страдающих СД. Наряду с этим был проведен сравнительный анализ результатов различных инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Полученные данные свидетельствуют, что гликемический статус у пациентов с СД 1 и 2 типов различаются. Так, среди лиц с СД 1 типа уровень глюкозы в венозной крови натощак достоверно выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа (рис. 1). Это может объясняться особенностями клинического течения и степенью компенсации гликемического статуса у лиц с СД 1 и 2 типов.

В подгруппе пациентов с СД 1 типа ($n=56$) и 2 типа ($n=64$) был проведен сравнительный ана-

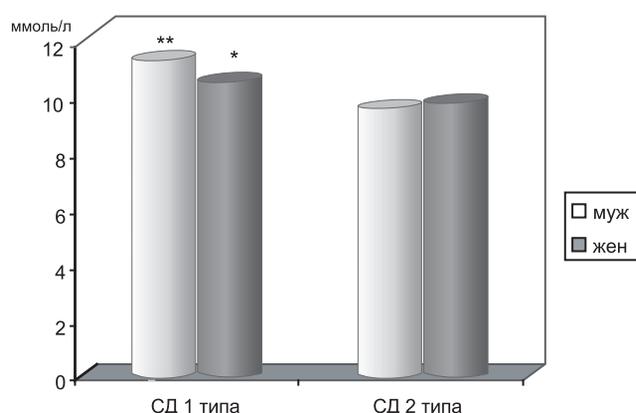


Рис. 1. Концентрация глюкозы в венозной крови натощак у лиц с СД 1 и 2 типов
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ достоверность различия между группами пациентов с СД 1 и 2 типов

лиз уровня глюкозы из венозной (референсный метод) и капиллярной (экспресс-диагностика глюкометром OMRON Optium Omega) крови натощак. Средние показатели уровня венозной крови натощак составили $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л, а в капиллярной крови – $7,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Таким образом, среднее различие между двумя методами измерения составило $6,7 \pm 0,6\%$.

АГ является одним из мощных факторов, способствующих развитию мозгового инсульта и ИМ у лиц с СД 2 типа. Кроме того, известно, что между АГ и нефропатией также имеется следственно-причинная связь [10]. Следовательно, наличие двух патологий может негативно влиять на прогноз пациентов с СД 1 типа. В целом, среди лиц с СД 2 типа АГ выявлена в среднем 83% случаев (среди мужчин – в 85% случаев, среди женщин – в 81% случаев), что соответствует литературным данным. У пациентов с СД 1 типа АГ встречается в 2,5 раза реже по сравнению с больными СД 2 типа. Так, среди мужчин АГ с СД 1 типа выявлена в 28% случаев, а среди женщин – в 31% случаев. В подгруппе пациентов с СД 1 и 2 типов также был осуществлен сравнительный анализ результатов двух методов измерения АД в положении сидя. Средний уровень систолического АД, измеренного с помощью механического тонометра, составил $147,3 \pm 4,0$ мм рт. ст., а при использовании автоматического тонометра OMRON M3 Expert – $148,2 \pm 4,0$ мм рт. ст. Разница составила менее 1%. Аналогичные результаты получены по диастолическому АД: $86,1 \pm 2,4$ мм рт. ст. и $86,9 \pm 2,9$ мм рт. ст., соответственно. Другими словами, между двумя методами измерения АД не отмечено статистически значимого различия.

По данным экспертов ВОЗ во всем мире ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) страдают 400 млн взрослых, а избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м²) 1,6 млрд взрослых. В ближайшее 10 лет ожидается увеличение частоты этих метаболических нарушений на 44% и 75% соответственно. Безусловно, эта тенденция также способствует увеличению частоты СД и его осложнений [11]. В рамках настоящего исследования мы изучали особенности нарушения жирового обмена у лиц с СД 1 и 2 типов.

Избыточная масса тела (МТ) встречалась у женщин с СД 2 типа в 36% случаев, а у женщин с СД 1 типа – в 24% случаев. Среди мужчин с СД 1 и 2 типов избыточная масса тела выявлена в 29% и 30% случаев, соответственно. Однако среди лиц с СД 2 типа ожирение встречается достоверно часто. Так, среди женщин с СД 2 типа ожирение выявляется в 44% случаев, а среди мужчин – в 42% случаев. У больных с СД 1 типа ожирение выявляется не больше, чем в 30% случаев. По литературным данным ожирение у пациентов с СД 1 типа встречается редко.

Для оценки абдоминального ожирения применяли критерии МФД, согласно которым значение окружности талии более 94 см для мужчин и 80 см для женщин позволяет установить диагноз. Средние показатели окружности талии среди мужчин и женщин с СД 2 типа оказались статистически значимо больше по сравнению с аналогичными показателями лиц с СД 1 типа (рис. 2).

Интересно, что в отличие от мужчин большинство женщин с СД 1 типа также имеют абдоминальное ожирение по критериям МФД, 60% и 28% соответственно. Среди пациентов с

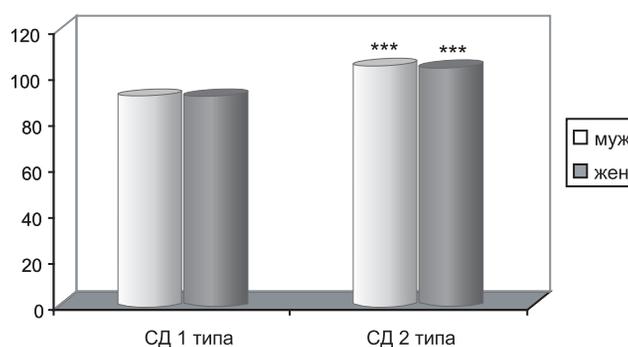


Рис. 2. Показатели окружности талии у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типа
*** $p < 0,001$ – достоверность различия между группами пациентов с СД 1 и 2 типов

Таблица 1

Средние значения антропометрических показателей у мужчин и женщин с СД 1 и 2 типов, измеренных жировым анализатором OMRON BF508

Показатели	СД 1 типа		СД 2 типа	
	муж	жен	муж	жен
Жировая масса, %	22,6±2,2	26,0±1,6	27,8±1,7**	36,8±1,2***
Висцеральный жир, %	8,2±0,8	6,2±0,6	13,8±1,2**	11,2±0,5***
Мышечная масса, %	36,4±1,4*	33,1±1,1*	32,2±0,9	27,2±0,7

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ достоверность различия между группами пациентов с СД 1 и 2 типов

СД 2 типа частота абдоминального ожирения довольно высокая: 96% среди женщин и 63% – среди мужчин.

Долю жировой массы, висцерального жира и мышечной массы среди лиц с СД 1 и 2 типов изучали с помощью жирового анализатора OMRON BF508 (метод с применением биоэлектрического импеданса). Как видно из таблицы 1, у пациентов с СД 2 типа жировая масса организма достоверно больше (в среднем на 23% среди мужчин и на 42% – среди женщин) по сравнению с пациентами с СД 1 типа.

Согласно литературным данным классификация процентного содержания жира в организме имеет гендерные особенности [12]. В норме в различных возрастных диапазонах процентное содержание жира в организме женщины в два раза больше по сравнению с мужчинами. Полученные результаты свидетельствуют, что средние показатели процентного содержания жира как у женщин, так и у мужчин с СД 2 типа с учетом возраста соответствуют высокому отклонению от нормы. Среди лиц с СД 1 типа этот показатель менее выражен по сравнению с больными СД 2 типа. Аналогичная тенденция отмечается и по объему висцерального жира. Так, среди лиц с СД 2 типа объем висцерального или абдоминального жира выше в среднем на 68% среди мужчин и на 80% – среди женщин, по сравнению с пациентами с СД 1 типа.

Мы также проанализировали особенности липидного обмена у пациентов с СД. Гипер-

холестеринемия преобладает в основном у женщин с СД 2 типа (в 82% случаев), тогда как у мужчин гиперхолестеринемия встречается реже – в 55% случаев. Интересно, что среди мужчин с СД 1 типа гиперхолестеринемия встречается также часто: 55% среди мужчин и 65% среди женщин, соответственно.

Гипертриглицеридемия выявлена с одинаковой частотой как среди женщин, так и среди мужчин с СД 1 типа – 21%, тогда как среди мужчин с СД 2 типа диагностирована в 37% случаев, а среди женщин с СД 2 типа – в 44% случаев.

Таким образом, гиперлипидемия является одной из приоритетных мишеней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов как с СД 2 типа, так и с СД 1 типа.

Заключение

Результаты клинического исследования продемонстрировали, что традиционные сердечно-сосудистые факторы риска выявляются не только среди лиц с СД 2 типа, но и среди пациентов с СД 1 типа. Результаты экспресс-определения глюкозы глюкометром OMRON Optium Omega, а также измерения артериального давления с помощью автоматического прибора OMRON M3 Expert сопоставимы со значениями референсных методов. Определение процентного содержания жира, в том числе висцерального жира, среди лиц с сахарным диабетом имеет важное диагностическое значение. Этот метод может применяться и для оценки эффективности профилактических и лечебных процедур.

Литература:

1. Golagiuri. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. *Diabetes Medicine*. 2006; 23 (Suppl.4): 570
2. Lloyd C.E., Stephenson J., Fuller J.H. and Orchard T.J. (1996). A comparison of renal disease across two continents; the epidemiology of diabetes complications study and the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*, 19(3), p. 219-225.
3. Turner RC, Millns N, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depend diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23) *BMJ* 1998; 316: 823-28.
4. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyöralä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med*.1998; 339:229-34.
5. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N.GoreJM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1457-1463.
6. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A Balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: p15-35.
8. Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Погоза А.Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения) *Consilium medicum*. 2006. Т.8. №11. С.52-55.
9. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003; 20(9): 693-702.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА. 2006; С. 200-201.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
12. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep; 72(3):694-701.

Информация об авторах:

Мамедов Мехман Ниязиевич – руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, д.м.н., профессор.
Тел.: 627 0395, 8926 228 3309, e-mail: mamedov@mail.ru

Ковригина Марина Николаевна – м.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: Mkovrigina@gnicrpt.ru

Бузуртанова Марина Борисовна – аспирант лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. Тел.: (495) 624 4593

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

О.А. Белых, О.Ю. Ларина

ФГУЗ Клиническая больница № 84 ФМБА России, Москва

Изучено состояние жирового и углеводного обмена у 152 пациентов с метаболическим синдромом (МС). Исследование выявило гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, которые инициировали увеличение степени ожирения и сопровождалась сердечно-сосудистыми осложнениями и сахарным диабетом 2 типа. Комплексное лечение, включающее нормализацию массы тела и терапию препаратами группы метформина и сибутрамина в течение трех месяцев приводило к нормализации метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперинсулинемия, ожирение.

Литература:

1. Golagiuri. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. *Diabetes Medicine*. 2006; 23 (Suppl.4): 570
2. Lloyd C.E., Stephenson J., Fuller J.H. and Orchard T.J. (1996). A comparison of renal disease across two continents; the epidemiology of diabetes complications study and the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*, 19(3), p. 219-225.
3. Turner RC, Millns N, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depend diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23) *BMJ* 1998; 316: 823-28.
4. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyöralä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med*.1998; 339:229-34.
5. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N.GoreJM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1457-1463.
6. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A Balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: p15-35.
8. Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Рогоза А.Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения) *Consilium medicum*. 2006. Т.8. №11. С.52-55.
9. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003; 20(9): 693-702.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА. 2006; С. 200-201.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
12. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep; 72(3):694-701.

Информация об авторах:

Мамедов Мехман Ниязиевич – руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, д.м.н., профессор.
Тел.: 627 0395, 8926 228 3309, e-mail: mamedov@mail.ru

Ковригина Марина Николаевна – м.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: Mkovrigina@gnicrpt.ru

Бузуртанова Марина Борисовна – аспирант лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. Тел.: (495) 624 4593

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

О.А. Белых, О.Ю. Ларина

ФГУЗ Клиническая больница № 84 ФМБА России, Москва

Изучено состояние жирового и углеводного обмена у 152 пациентов с метаболическим синдромом (МС). Исследование выявило гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, которые инициировали увеличение степени ожирения и сопровождалась сердечно-сосудистыми осложнениями и сахарным диабетом 2 типа. Комплексное лечение, включающее нормализацию массы тела и терапию препаратами группы метформина и сибутрамина в течение трех месяцев приводило к нормализации метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперинсулинемия, ожирение.

ASSESSMENT OF THE LIPIDIC AND GLUCOSE METABOLISM OF THE ATOM INDUSTRIAL WORKERS

O.A. Belykh, O.Y. Larina

We studied lipid and glucose metabolism in 152 patients with Metabolic syndrome. Research has shown hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension, which initiated an increase of obesity degree and were accompanied by cardiovascular complications and Diabetes type 2. The complex treatment, including normalization of body weight and drug therapy of metformin and sibutramine in a period of three months resulted in normalization of metabolic abnormalities.

Key words: metabolic syndrome, hyperinsulinemia, obesity.

" Я видел несколько человек, умерших от голода,
И сотни тысяч – от переедания"

Б. Франклин (1706 - 1790гг), американский просветитель

Ожирение часто сочетается с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа (СД 2), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Известно, что ожирению нередко сопутствуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения (по индексу массы тела – ИМТ), но и особенностей отложения жировой ткани в организме. Именно избыточное накопление абдоминальной жировой ткани сопровождается метаболическими нарушениями и увеличивает риск развития СД 2 типа, АГ, атеросклеротических заболеваний [2].

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и АГ, под названием «синдром X». Он впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения связаны единым происхождением – инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отметил важность описанных изменений для развития ИБС [3].

Метаболический синдром в настоящее время является достаточно распространенным патологическим состоянием. Популяционные исследования, проведенные в различных регионах мира, обнаружили, что не менее 5-10 % взрослого населения имеют проявления этого заболевания. МС чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде [4].

Объединяющая основа всех проявлений

МС – первичная инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы крови в клетки; с другой стороны – патологической, способствующей возникновению метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза [5]. Применение компьютерной томографии позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области, и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Подтверждена взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. При висцеральном ожирении интраперитонеальный жир непосредственно влияет на печень, изменяя портальное кровообращение, а сама жировая ткань является более метаболически активной, чем подкожная жировая клетчатка [6].

Пусковым фактором в развитии метаболических нарушений, возникающих при избыточной массе тела, является повышение уровня свободных жирных кислот. У больных МС клетки тканей-мишеней (мышечной, печеночной) снижают скорость инсулинового транспорта глюкозы, вследствие чего развивается инсулинорезистентность, которая компенсируется увеличением продукции инсулина [7]. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию ги-

пергликемии. При адекватной способности β -клеток реагировать на повышение глюкозы в крови сохраняется состояние нормогликемии. Однако постоянная стимуляция β -клеток и воздействие повышенной концентрации свободных жирных кислот на β -клетки (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции β -клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени диагностируется НТГ и СД 2 типа [8].

Материалы и методы

На базе Клинической больницы № 84 ФМБА нами обследовано 466 сотрудников предприятий атомной промышленности в возрасте от 22 до 68 лет (средний возраст $51,8 \pm 6,2$ лет). У 152 (32,6%) пациентов диагностирован МС (средний возраст $48,5 \pm 5,8$ лет) разной степени выраженности (по индексу массы тела – ИМТ, в норме – не более $24,9 \text{ кг/м}^2$), с наличием или отсутствием осложнений ожирения.

Для диагностики МС использовали следующие критерии: сочетание АГ с абдоминальным типом ожирения (ИМТ 25 кг/м^2 и более, отношение объема талии к объему бедер $> 0,8$ у женщин и более $0,9$ у мужчин); наличие гиперлипидемии; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), которое, согласно критериям ВОЗ по сахарному диабету (1991 г.), регистрировали на уровне глюкозы в капиллярной крови натощак $< 6,1$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки 75 граммами глюкозы $> 7,8$ и < 11 ммоль/л; а также СД типа 2 по данным анамнеза и при выявлении гипергликемии ($> 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $> 11,1$ ммоль/л). Для косвенной оценки МС рассчитывали индекс Саго, равный отношению глюкозы к инсулину; индекс НОМА = глюкоза натощак (ммоль/л) * инсулин (мкЕД/мл) / 22,5. В качестве критерия гиперинсулинемии (ГИ) рассматривали уровни инсулина натощак более 15 мкЕД/мл, либо после нагрузки более 25,0 мкЕД/мл. Наличие МС определяли по индексу НОМА более 3,0 или индексу Саго менее 0,33.

С учетом полученных результатов обследования была сформирована следующая группа больных (табл. 1):

У пациентов имело место ожирение 1-3 степени (ИМТ от 25 до 40 кг/м^2). Длительность ожирения по данным анамнеза составила $16,4 \pm 3,1$ лет. Лишь 15% пациентов с МС отмечали повышенную массу тела с детства. У 142 (93,4%) больных выявлено абдоминальное

ожирение. У пациентов с ожирением отмечалось повышение уровня инсулина в сыворотке крови до $28,5 \pm 3,6$ мкЕД/мл. У 121 (79,6%) больных МС диагностировано стабильное или транзиторное повышение систолического АД выше 150 мм рт. ст., диастолического АД выше 90 мм рт. ст., при том у всех пациентов с абдоминальным ожирением повышено как систолическое, так и диастолическое АД. Длительность артериальной гипертензии по данным анамнеза составила $16,1 \pm 0,9$ лет. У 50 (32,8%) пациентов с МС артериальная гипертензия длительная, нелеченная или плохо леченная, что вызывало ухудшение периферического кровообращения, инициируя снижение чувствительности тканей к инсулину. В данной группе у всех больных диагностирована гиперинсулинемия (инсулин $31,54 \pm 3,8$ мкЕД/мл). Средний возраст, в котором впервые выявлена артериальная гипертензия, составил $37,6 \pm 5,9$ лет.

Нами были обследованы параметры липидного обмена. В группе больных МС уровень общего холестерина составил $5,73 \pm 0,15$ ммоль/л. При этом наиболее характерно повышение ХС ЛПНП до $4,2 \pm 0,13$ ммоль/л и депрессия уровня ХС ЛПВП ($0,94 \pm 0,1$ ммоль/л). Также диагностирована гипертриглицеридемия у 83 (54,6%) пациентов с МС ($2,78 \pm 0,18$ ммоль/л).

Средний возраст больных с нарушенными

Таблица 1

Характеристика обследованных больных МС

Показатели	Больные МС
Количество пациентов	152
Длительность ожирения (лет)	$16,4 \pm 3,1$
Степень ожирения (ИМТ, кг/м^2)	$36,7 \pm 5,01$
ОТ/ОБ	$0,93 \pm 0,02$
Инсулин базальный, мкЕД/мл	$28,54 \pm 3,6$
Глюкоза базальная, ммоль/л	$6,7 \pm 0,16$
АД, мм рт. ст.	$163,4 \pm 3,03$ $94,6 \pm 2,6$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,73 \pm 0,15$

параметрами липидного обмена составил $44,3 \pm 8,2$ года.

У всех больных данной группы отсутствовали гормональные изменения, которые могли бы привести к повышению массы тела и артериальной гипертензии, а также к изменениям липидного спектра.

Все 152 пациента МС распределены на 3 группы в соответствии с наличием у них различного сочетания трех или четырех наиболее изученных компонентов МС. 1 группа состояла из 39 (25,6%) пациентов с полным метаболическим синдромом (сочетание АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии, гиперинсулинемией, НТГ или СД типа 2). 2 группа – 41 (27%) больных с сочетанием АГ, абдо-

минального ожирения, дислипидемии и без нарушения углеводного обмена; в 3 группу включили 72 (47,4%) больных с сочетанием АГ, абдоминального ожирения, гиперинсулинемией, НТГ или СД типа 2 и без дислипидемии, (табл. 2). 2 и 3 группы составили неполный метаболический синдром.

Индекс массы тела (ИМТ) во всей группе пациентов с МС составлял $36,7 \pm 5,01$ кг/м², что соответствует второй степени ожирения с очень высоким риском развития сопутствующих заболеваний. 1-я степень ожирения диагностирована у 25,6% (39 больных), 2-я степень – у 49,4% (75 человек) и 3-я степень выявлена у 19% (29 больных) пациентов.

У всех пациентов при внешнем осмотре обра-

Таблица 2

Характеристика обследованных больных в зависимости от формы МС

Показатель	Полный МС (1 группа)	Неполный МС	
		(2 группа)	(3 группа)
Количество	39 (25,6%)	41 (27%)	72 (47,4%)
Возраст (лет)	52±3,8	43±2,9	47±3,6
АД по Короткову (мм рт.ст.)	163,1±2,9 93,4±2,7	159,1±2,9 94,4±2,7	167,2±3,2 95,2±2,9
Степень ожирения (ИМТ, кг/м ²)	38,2±0,8	25,3±0,6	37,3±0,8
Инсулин базальный (мкЕД/мл)	29,2±3,6	12±1,7	29,3±3,8
Длительность ожирения (лет)	15,8±1,2	10,1±0,9	12,5±1,9
Длительность НТГ или СД типа 2 (лет)	2,4±0,3	0	1,4±0,1
Общий холестерин, ммоль/л	7,44±0,19	7,24±0,18	6,12±0,12

щало внимание характерное перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса. Антропометрическое измерение объема талии подтвердило абдоминальный тип ожирения – средний объем талии составлял $108 \pm 11,4$ см.

Только 29 (19%) пациентов с МС имели нормативные показатели гликемии: $4,8 \pm 0,82$ ммоль/л. У 10 (6,6%) больных МС диагности-

ровано нарушение толерантности к углеводам (гликемия в капиллярной крови натощак – $7,3 \pm 0,95$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозой – $9,4 \pm 1,02$ ммоль/л) и у 7 – выставлен диагноз сахарного диабета 2 типа (глюкоза крови $11,36 \pm 1,5$ ммоль/л).

Примером длительного течения МС может служить выписка из амбулаторной карты больного П., сотрудника предприятия атомной промышленности, 41 года. Обратился в поликли-

нику КБ № 84 ФМБА с жалобами на сухость во рту, жажду, головные боли в затылочной области, усиливающие к вечеру, на одышку при ходьбе, спазмы мышц голени к концу рабочего дня. Из анамнеза известно, что с 2000 года постепенная прибавка в весе на 4-5 кг ежегодно. С этого же года отмечались повышенные цифры артериального давления до 140/100 мм рт.ст. Пациент работает водителем, работа малоподвижная. Физическими упражнениями не занимается. В течение рабочего дня отмечает нерациональный прием пищи: основное ее потребление приходится на поздний вечер. Из анамнеза известно, что масса при рождении была 3700 гр. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, редко ОРЗ. Состояние при обращении удовлетворительное. Телосложение гипертеническое. Кожные покровы умеренной влажности. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 82 в 1 минуту, АД 150/95 мм рт. ст. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена. При обследовании выявлено: рост 175 см, вес 113 кг, ИМТ 36 кг/м², объем талии 130 см, гликемия – 11,4 ммоль/л, инсулин базальный – 43 мкЕД/мл, холестерин – 5,78 ммоль/л, триглицериды – 5,75 ммоль/л. Данный пример характеризует, что длительно текущий МС даже в молодом возрасте сопровождается выраженными изменениями со стороны внутренних органов и развитием СД 2 типа и артериальной гипертензии.

Лечение больных МС проводили по схеме: сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное на этапе поддержания массы тела); физические нагрузки умеренной интенсивности, терапия препаратами группы метформина и сибутрамина. Метформин – этиопатогенетический метод лечения МС, уменьшающий степень абдоминального ожирения и нормализующий углеводный обмен. Пациентам назначали метформин от 1000 до 3000 мг в сутки в течение 3-х месяцев. Через три месяца терапии метформином отмечено снижение ИМТ в среднем на 4,4±0,8 кг/м². Потеря массы тела происходило за счет снижения количества абдоминального жира, о чем свидетельствовали значительное уменьшение объема талии (на 7,8±0,9 см) и отношения объема талии к объему бедер (с 0,92 до 0,81; p<0,05). Изменение углеводного обмена на фоне приема метформина

заклучались в выраженном снижении уровня инсулина и инсулинорезистентности (на 25,3% и 31,9% соответственно). В то же время метформин имеет нейтральный эффект в отношении артериальной гипертензии и гиперлипидемии.

В большинстве случаев (до 80%) гиперлипидемия при МС проявляется сочетанием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [2]. Поэтому, мы проводили терапию статинами. Через 3 месяца лечения отмечались снижения уровней общего ХС на 16,2% и ТГ – на 15,7% и повышение уровня ХС ЛПВП на 8,3%. При выраженной гипертриглицеридемии препаратами выбора являлись фибраты. Через три месяца терапии уровень ТГ снизился на 18,6%, ХС ЛПНП – на 8,7% и отмечалось повышение ХС ЛПВП на 7,9%.

Что касается гипотензивных препаратов при монотерапии, то благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен оказывали альфа 1-адреноблокаторы. Побочным их действием является ортостатический гипотензивный эффект, особенно у пожилых больных. Антагонисты кальция пролонгированного действия, ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензина нейтральны в отношении метаболических нарушений [9].

Таким образом, ни одна группа препаратов самостоятельно не способна снизить выраженность или устранить комплекс компонентов МС. Комбинированная терапия – оптимальный вариант коррекции МС. При диагностированном МС целесообразно сочетать гипотензивную и гиполлипидемическую терапию.

Заклучение

Как показали проведенные нами исследования, каждый третий сотрудник предприятий атомной промышленности после 30 лет страдает ожирением. Наиболее важными факторами, способствующими развитию МС, является избыточное употребление жирной пищи и низкая физическая активность. Никто из сотрудников, у которых диагностирован МС, не занимался физкультурой. 130 (85,5%) человек отмечали постепенную прибавку в весе, начиная с 30-35 лет. Средняя прибавка в весе за последние 15 лет составила 17,3±2,6 кг. Увеличение массы тела пациенты связывают с большим количеством жиров в пищевом рационе, отсутствием или низкой физической активностью на работе и в быту и нерациональным питанием (отсутствие обеда, основной прием пищи переносился на позднее вечернее время). Из

всех больных МС только 4 человека периодически занимаются плаванием. У 107 (70,4%) человек с помощью опросника выявлен синдром обструктивного апноэ во время сна, который не зависел от степени ожирения и возраста. У 80% сотрудников с МС диагностирована артериальная гипертензия, из них 90% курят и каждый третий периодически (до 2-х раз в неделю) принимает алкоголь.

Главной причиной всех видов и форм МС и, в частности, его сердечно-сосудистого компонента является тотальное снижение физической активности во всех возрастных группах, высокий уровень жиров в ежедневном рационе питания.

Именно ожирение и МС являются предболезнью, которая, в конечном итоге, приводит к хроническому повышению уровня сахара в крови и целому ряду других метаболических нарушений с развитием серьезных осложнений. Первостепенное значение в лечении имеют немедикаментозная коррекция и изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, повышение физической активности, т.е. формирование здорового образа жизни.

Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным, не требует больших материальных затрат. В то же время необходимы значительные усилия самого больного, так как данное лечение требует затрат дополнительного времени. Ожирение относится к хроническим заболеваниям, поэтому данные мероприятия должны проводиться пожизненно.

Препаратом выбора для снижения гликемии натощак является метформин, который назначается перед сном в дозе 1000 - 3000 мг. В случае нарушения толерантности к углеводам, предпочтение отдавали комбинации метформина (для нормализации гликемии натощак) и акарбозы (для нормализации гликемии после еды). Препаратами выбора для лечения АГ у больных МС являются ингибиторы АПФ с доказанными метаболическим нейтральным и органопротективным действиями. Среди комбинаций двух

антигипертензивных эффективными считаются: диуретик + иАПФ, антагонисты кальция + иАПФ, антагонисты кальция + диуретик [10].

Поскольку метаболические нарушения могут быть полностью обратимы при нормализации массы тела, то задача врача-терапевта состоит в соответствующем своевременном лечении, достижении целевых уровней основных компонентов МС.

Таким образом, нами выявлено, что у 98% больных МС имеют место нарушения углеводного и липидного обмена, проявляющиеся умеренной гиперлипидемией, гипертриглицеридемией и гипергликемией. Эти изменения МС существенно усугубляются при увеличении степени ожирения и полном МС. Увеличение секреции инсулина является одним из основных факторов патогенеза артериальной гипертензии. Достижение компенсации углеводного и жирового обмена приводит к нормализации метаболических процессов на фоне адекватной терапии. Ранняя диагностика и коррекция метаболических нарушений может служить реальной профилактикой развития или прогрессирования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов МС в трудоспособном возрасте. Снижение на 5-10% избыточной массы тела как компонента МС приводит к достоверному улучшению профиля факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Таким образом, результаты нашего исследования выявили наличие ожирения разной степени выраженности у каждого третьего работника предприятий атомной промышленности, сопровождающееся дислипидемией, гипергликемией, артериальной гипертензией. При проведении диспансеризации работающих граждан рекомендуется исследовать холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, глюкозу, инсулин в сыворотке крови в целях ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета у лиц с ожирением.

Литература:

1. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. // Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl Med J.* 2009; 360: 961.
2. Диагностика и лечение артериальной гипер-

тензии. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; Прил. 2 (6): 32 с.

3. Мычка В. Б., Богиева Р. М., Чазова И. Е. // Акробазис – средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. *Клин. фармакол. и тер.* 2003; 12 (2): 80-83.

4. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; Прил. 2 (2): 26 с.

5. Мамедов М. Н. // Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий (Пособие для врачей). Изд. Пфайзер. 2007; 38 с.

6. Hansel B., Niccole C., Lalanne F. Et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plants sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. Am Clin Nutr J. 2007; 86: 790-796.

7. Wascher T., Schmoelzer I., Wiegratz A., et al. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents

acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. Eur J Clin Invest. 2005; 35: 551 - 557.

8. Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. Clin Endocrinol Metab J. 2004; 89: 2595-2600.

9. Versmissen J., Oosterveen DIM, Yazdanpanah M., et al. Efficacy of statins in hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008; 337: a2423.

10. Vo A.N., Kashyap M.L. // Fixed-dose combination of extended-release niacin plus simvastatin for lipid disorders. Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2008; 6 (10): 1303 - 1310.

Информация об авторах:

Белых Оксана Александровна – профессор кафедры терапии ИПК ФМБА России, врач-эндокринолог, д.м.н. E-mail: osbelykh@mail.ru
Ларина Ольга Юрьевна – зав. отд. терапии КБ № 84 ФМБА России. E-mail: doctorlarina@rambler.ru

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Лисица¹, С.К. Соодаева², И.А. Климанов², С.Е. Михайлов³, А.В. Аверьянов¹

¹ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России

²ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России

³НУЗ "Центральная клиническая больница №1 ОАО "РЖД"

Проведено проспективное, простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных частиц у пациентов с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клинический статус и показатели функции внешнего дыхания больных. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционное введение фосфолипидов, рандомизированное контролируемое исследование.

PHOSPHOLIPIDS' PARTICLES INHALATION IN THERAPY OF ASTHMA: RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Mihajlov S.E., Averyanov A.V.

The prospective single-blind randomized placebo-controlled study was performed.

4. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; Прил. 2 (2): 26 с.

5. Мамедов М. Н. // Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий (Пособие для врачей). Изд. Пфайзер. 2007; 38 с.

6. Hansel B., Niccole C., Lalanne F. Et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plants sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. Am Clin Nutr J. 2007; 86: 790-796.

7. Wascher T., Schmoelzer I., Wiegratz A., et al. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents

acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. Eur J Clin Invest. 2005; 35: 551 - 557.

8. Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. Clin Endocrinol Metab J. 2004; 89: 2595-2600.

9. Versmissen J., Oosterveen DIM, Yazdanpanah M., et al. Efficacy of statins in hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008; 337: a2423.

10. Vo A.N., Kashyap M.L. // Fixed-dose combination of extended-release niacin plus simvastatin for lipid disorders. Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2008; 6 (10): 1303 - 1310.

Информация об авторах:

Белых Оксана Александровна – профессор кафедры терапии ИПК ФМБА России, врач-эндокринолог, д.м.н. E-mail: osbelykh@mail.ru
Ларина Ольга Юрьевна – зав. отд. терапии КБ № 84 ФМБА России. E-mail: doctorlarina@rambler.ru

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Лисица¹, С.К. Соодаева², И.А. Климанов², С.Е. Михайлов³, А.В. Аверьянов¹

¹ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России

²ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России

³НУЗ "Центральная клиническая больница №1 ОАО "РЖД"

Проведено проспективное, простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных частиц у пациентов с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клинический статус и показатели функции внешнего дыхания больных. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционное введение фосфолипидов, рандомизированное контролируемое исследование.

PHOSPHOLIPIDS' PARTICLES INHALATION IN THERAPY OF ASTHMA: RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Mihajlov S.E., Averyanov A.V.

The prospective single-blind randomized placebo-controlled study was performed.

The aim of the study was to investigate the effectiveness and safety of phospholipids' particles inhalation in patients with bronchial asthma. The results obtained demonstrate the statistically significant improvements both in clinical status and lung function tests. No any clinically significant adverse events were registered.

Key words: asthma, phospholipids inhalation, randomized controlled study

Введение. Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, которое характеризуется их гиперреактивностью, проявляющейся повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, в частности ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [1].

Основной целью терапии бронхиальной астмы является достижение и поддержание полного контроля над клиническим течением болезни. Традиционным и высоко эффективным подходом в достижении вышеуказанной цели является применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД). Именно эти препараты являются «золотым стандартом» терапии, который в большинстве случаев позволяет достичь контроля над клиническими проявлениями БА [1]. Эффект от такого сочетания препаратов очевиден, поскольку каждый из них обладает хорошо изученными конкретными точками приложения, а их совместное действие вызывает синергизм в отношении подавления симптомов БА.

Доказано, что применение ИГКС для терапии БА приводит к уменьшению симптомов астмы, снижению частоты, количества и степени тяжести обострений; улучшению показателей функции внешнего дыхания; снижению гиперчувствительности дыхательных путей и улучшению контроля воспаления, а также улучшению качества жизни пациентов и снижению смертности от БА [2-5].

БАДД, в свою очередь, представляют собой высокоэффективные средства достижения контроля БА при совместном применении с ИГКС, хотя и не влияют на выраженность воспаления при БА и потому не являются средствами монотерапии. Комбинированная терапия имеет преимущества в лечении, поскольку применение средних доз только ИГКС в меньшей степени способствует достижению конт-

роля заболевания [6]. Добавление БАДД к ежедневному режиму приема ИГКС помогает достижению клинического контроля бронхиальной астмы у большего количества пациентов быстрее и при более низкой дозе ИГКС, чем при приеме одних ингаляционных кортикостероидов [7]. Можно констатировать, что в настоящее время комбинированная терапия ИГКС+БАДД является общепризнанным эталонным способом достижения контроля над клиническими проявлениями БА.

В то же время следует признать, что эффективность данной терапии не является гарантированной. Существуют определенные категории пациентов, у которых терапия комбинацией ИГКС и БАДД ограничена в силу приобретенной или врожденной резистентности рецепторного аппарата к лекарственным лигандам, сопутствующей патологии или развития нежелательных явлений [8]. Этот факт обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к медикаментозной терапии БА. Одним из таких подходов может стать терапия препаратами, способными восстанавливать биологическую мембрану клеток, поврежденных в ходе процессов воспаления.

Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними мембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [9]. Наиболее универсальным механизмом повреждения клеточных мембран является гиперпродукция активных форм кислорода и азота (иначе называемых свободными радикалами), часто именуемая «окислительным стрессом». Дисбаланс в системе окислители-антиоксиданты приводит к окислительному ингибированию активности мембранных ферментов, что усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя [10].

Такие патофизиологические изменения являются одним из важных звеньев патогенетического порочного круга при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в

том числе и БА. Следовательно, при восстановлении целостности биомембран, восстанавливается и морфофункциональная целостность клетки, что, в свою очередь, приводит к обрыву каскада воспалительных реакций и обеспечивает реализацию функционального ответа ткани и органа в целом [11]. При этом наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом являются фосфолипиды, которые представляют собой естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран [12].

Именно эти предположения и послужили теоретической основой для организации данного исследования.

Дизайн и методы исследования. Положительное влияние ингаляционного введения фосфолипидов на биохимические маркеры оксидативного стресса при обострении бронхиальной астмы уже было показано ранее, однако статистически значимой разницы по клиническим показателям выявлено не было [13].

Поэтому с целью подтвердить, либо опровергнуть возможность получения клинического эффекта при добавлении ингаляционного введения фосфолипидов в комплексную терапию пациентов с БА было проведено клиническое исследование, в которое было включено 58 пациентов: 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщина. Средний возраст больных составил $67,5 \pm 12,3$ лет.

По дизайну это было проспективное, простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью случайной выборки.

Группа 1 состояла из 30 пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата через компрессорный небулайзер PARI LC plus (компрессор PARI BoyN) 1 раз в сутки в дозе 1250 мг (300 мг фосфолипида) на фоне стандартной базисной терапии БА (ИГКС+БАДД). В группу 2 вошли 28 пациентов, у которых лечение БА проводилось только по традиционной схеме (контроль). В качестве плацебо использовался 5% раствор мальтозы, в качестве фосфолипидного нанолипосомального препарата «Фосфоглив®» производства НИИ БМХ РАМН. Было два основных требования к препарату, попадающему непосредственно в респи-

раторный тракт: сохранение липосомальной структуры и точность дозы. Содержимое флакона растворялось в 10 мл апирогенной воды для инъекций, и 5 мл полученной суспензии помещалось в камеру небулайзера для ингаляции. Оставшаяся часть хранилась при температуре $+2... +40^{\circ}\text{C}$ и использовалась не позднее чем через 24 часа после разведения. Длительность терапии составила 24 недели, количество визитов в клинику – 8. Общая продолжительность исследования составила 3 года (2008-2011 гг.).

Основные критерии включения/исключения в исследование приведены в табл. 1.

Для оценки влияния ингаляционного введения фосфолипидов на клинический статус пациента оценивались нижеперечисленные показатели.

Спирометрия. Исследование функции внешнего дыхания проводилось согласно рекомендациям Европейского Респираторного Общества и Американского Торакального Общества [14] с использованием переносного спирографа Elich Jaeger SpiroPro. На каждом визите измерялся показатель ОФВ₁ и ФЖЕЛ, оценивалась разница в группах до и после начала терапии.

Пикфлоуметрия. Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводилось пациентом самостоятельно на протяжении всего периода исследования дважды в день (утром и вечером). Процедуру проводили троекратно и регистрировали на бумажном носителе наилучший показатель, оценивалась разница в группах до и после начала терапии. Использовался механический пикфлоуметр фирмы Clement Clarke Ltd.

Использование β_2 -агонистов короткого действия по потребности регистрировалось на каждом визите в специальном дневнике пациента на бумажном носителе.

Балльная оценка симптомов БА проводилась по трехбалльной шкале, где за «0» принималось отсутствие симптомов в течение дня и/или ночи, за «3» – крайняя степень выраженности признака (кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания).

Количество обострений бронхиальной астмы. В течение 24-недельного периода терапии регистрировалось количество обострений БА в исследуемой популяции, тяжелое обострение БА (согласно определению GINA-2007) считалось серьезным нежелательным явлением, и пациент с таким состоянием подлежал исключению из исследования.

Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<ol style="list-style-type: none"> 1. Взрослые дееспособные мужчины и женщины старше 18 лет. 2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до проведения любых процедур, связанных с исследованием. 3. Диагноз частично контролируемой либо неконтролируемой бронхиальной астмы, установленный согласно руководству GINA версии 2007 года, за 6 месяцев до включения в исследование. 4. Пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) от 50 до 80% от должного; отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) более 0,7 (70%). 5. Документально подтвержденный положительный тест на обратимость (в течение последних 6 месяцев до включения в исследование), определяемый как ΔОФВ₁ ≥ 12% и ≥ 200 мл относительно исходного уровня. 6. Пациенты с бронхиальной астмой, которые уже получали как средство базисной терапии фиксированную комбинацию ИГКС/БАДД (в виде одного комбинированного или нескольких разных ингаляторов), эквивалентную по дозировке сальметеролу/флутиказону 100/500 мкг/день, в неизменной дозе за 3 месяца до включения в исследование. 7. Некурящие или бывшие курильщики с индексом курения менее 5 пачка/лет и бросившие курить в течение как минимум 1 года до включения в исследование. 8. Желание сотрудничать и достаточный комплаенс при выполнении процедур исследования. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Беременные или кормящие женщины. 2. Наличие в анамнезе неблагоприятных исходов бронхиальной астмы (например, госпитализации из-за обострения бронхиальной астмы в отделение интенсивной терапии, проведение ИВЛ, жизнеугрожающие состояния). 3. Диагноз хронической обструктивной болезни легких, установленный согласно текущей версии руководства GOLD. 4. Госпитализация из-за обострения бронхиальной астмы в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 5. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 6. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктазов, дефицита альфа-1 антитрипсина и рестриктивного легочного процесса. 7. Пациенты, получавшие оральные или парентеральные кортикостероиды в предыдущие 3 месяца перед скрининговым визитом. 8. Установленная или доказанная гиперчувствительность к исследуемому препарату ("Фосфоглив[®]") или его компонентам. 9. Участие в других клинических исследованиях в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 10. Наличие значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, эндокринных, онкологических заболеваний или наличие любых отклонений от нормы лабораторных показателей, которые могут служить показателем клинически значимого заболевания, согласно мнению исследователя.

Помимо этого, всем пациентам при каждом визите во время исследования проводилось полное физикальное обследование, оценка показателей жизнедеятельности (АД, ЧСС, АД), а также ЭКГ в 12-ти отведениях, общий и биохимический анализы крови (до начала и после завершения курса терапии). При развитии обострения БА разрешалась любая сопутствующая терапия, согласно рекомендациям GINA-2007.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем оценки зна-

чимости различий между исходным и последующими измерениями при помощи парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или при помощи непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Анализ связи признаков проводился с помощью метода регрессионного анализа и использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Доверительная

вероятность полагалась равной 95% ($p=0,05$), т.е. различия значений показателей при $p<0,05$ рассматривали как статистически значимые. Все регистрируемые характеристики пациентов, представлены в виде среднего+стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение. Одним из важнейших показателей эффективности в данном исследовании было значение $ОФВ_1$ у пациентов обеих групп до и после курса терапии. Следует сразу отметить, что изначально статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному показателю. Как видно из рис. 1, к концу периода терапии отмечалось достоверное повышение $ОФВ_1$ в группе пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата ($p=0,01$) по сравнению с плацебо.

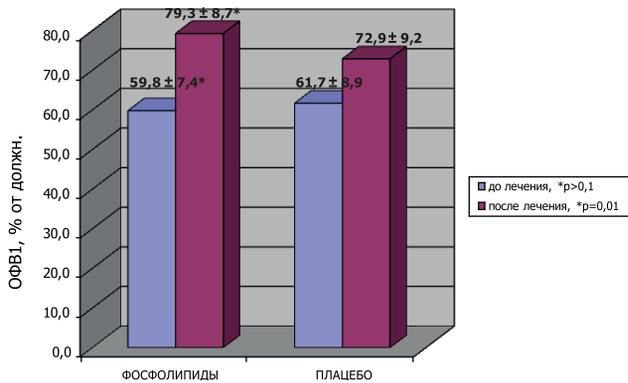


Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

Прирост данного показателя в основной группе составил 19,5%, в то время как в группе контроля – 11,2%. Общий рост $ОФВ_1$ в обеих группах, продемонстрированный к концу периода лечения, связан, по-видимому, с повышением комплаенса и приверженности лечению у пациентов, включенных в исследование.

Исследование динамики ПСВ зарегистрировало статистически значимое ($p=0,03$) увеличение этого показателя в основной группе на момент завершения терапии (рис. 2).

Очевидно, что полученные данные по динамике ПСВ находятся в тесной взаимосвязи с аналогичными результатами по $ОФВ_1$, что подтверждается путем оценки линейной корреляции признаков. В данном случае коэффициент корреляции составил $r=0,94$ ($p=0,0052$).

Подобная положительная динамика в значениях двух независимо полученных переменных

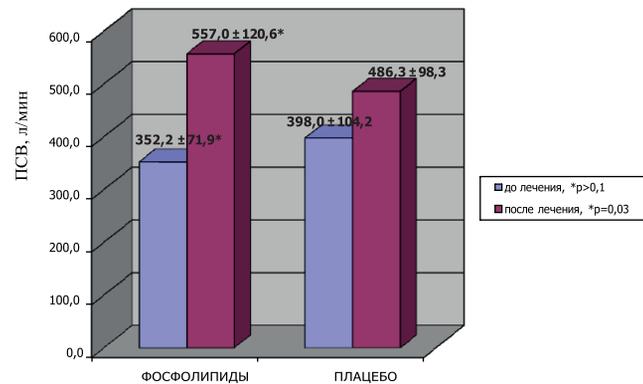


Рис. 2. Динамика ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

(один параметр определялся врачом-исследователем на визитах в клинику, другой – самостоятельно пациентом) может свидетельствовать о более эффективном подавлении воспалительного процесса в стенке бронха вследствие ингаляции фосфолипидного препарата. Такие биохимические изменения приводят к снижению степени бронхиальной обструкции, что и отражается в приросте показателей функции внешнего дыхания.

Интересные данные были получены при анализе суточной вариабельности ПСВ (рис. 3).

Общепризнано, что значение этого показателя у пациентов с БА является наиболее информативным из доступных признаков контроля бронхиальной гиперреактивности. До начала терапии в обеих группах этот показатель не превышал 13,5%, что, в общем, не характерно для клинического течения неконтролируемой БА. Более того, после курса проводимой

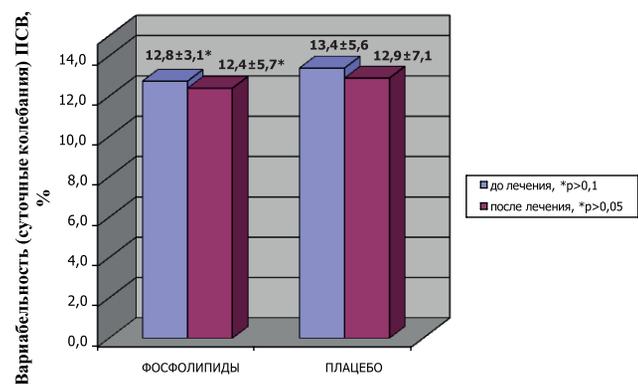


Рис. 3. Вариабельность ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

терапии, не было обнаружено не только статистически достоверной разницы между группами, но даже снижения указанного показателя внутри каждой группы. Полученные результаты могут быть обусловлены, в первую очередь, тем фактом, что все пациенты исходно получали хорошую базисную терапию заболевания и имели определенную степень контроля над симптомами БА. Это подтверждается тем фактом, что процент пациентов с частично контролируемой БА в настоящем исследовании составил 82%, в то время как на неконтролируемую БА пришлось лишь 18%. Помимо этого, в ходе клинических наблюдений было отмечено возрастание вариабельности ПСВ у отдельных больных на фоне развития бронхообструктивного синдрома вследствие контакта с аллерген-специфичными аэрополлютантами, вирусными и бактериальными агентами и др., что свидетельствует о высокой чувствительности этого признака как интегрального показателя развития обострения/потери контроля над симптомами астмы. В то же время, его значимость в плане оценки долгосрочного подавления воспаления на фоне ингаляционной терапии фосфолипидами требует дальнейшего изучения.

Важным показателем общего контроля над течением БА является среднесуточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Распространенность применения этих препаратов (сальбутамол, фенотерол) чрезвычайно велика, и даже на фоне базисной терапии ИГКС+БАДД многие пациенты прибегают к дополнительному использованию короткодействующего бронхолитика, что не всегда связано с объективной потребностью. Тем не менее, изначально уровень использования β_2 -агонистов короткого действия был достаточно высок – порядка 4-х ингаляций в сутки. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия, при этом разница между группами была статистически достоверна (рис. 4). Указанная динамика хорошо согласуется с данными, полученными при анализе показателей ОФВ₁ и ПСВ, что свидетельствует о наличии клинико-функциональных параллелей.

Для регистрации симптомов БА использовалась интегральная трехбалльная шкала, в которой общая оценка симптоматики складывалась из суммы отдельных симптомов. Так, общий балл симптомов астмы мог складываться только из одного присутствующего симптома,

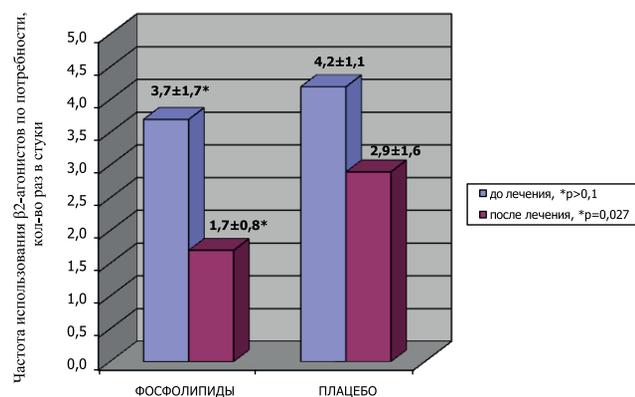


Рис. 4. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия по потребности в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

или из нескольких – разной степени выраженности. Учитывались четыре основных показателя: кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания. Таким образом, максимальная степень тяжести симптомов БА равнялась 12 баллам (все четыре симптома в максимальной степени выраженности), минимальная – 0 баллов.

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение показателя балльной оценки симптомов БА у пациентов основной группы (рис. 5).

Анализируя результаты, полученные в ходе оценки клинических показателей симптоматики БА, можно сделать вывод, что ингаляционное введение фосфолипидов оказывает выраженное положительное влияние на клиническую картину в целом, несмотря на то, что механизм действия последних не затрагивает напрямую конечные патогенетические звенья развития симптомов БА.

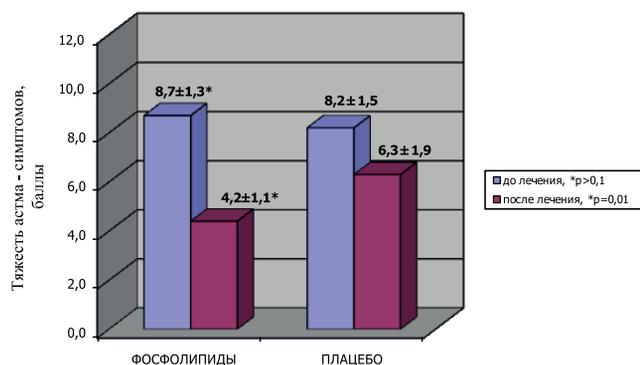


Рис. 5. Динамика тяжести симптомов БА (в баллах) в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

Существенным показателем, неразрывно связанным с описанными выше результатами, является время до развития первого обострения БА в двух группах пациентов. В основной группе пациентов это значение составило $72,4 \pm 15,8$ дней, а в группе контроля – $38,9 \pm 16,7$ дней ($p < 0,01$). Полученная статистически достоверная разница свидетельствует о том, что ингаляционное введение фосфолипидов имеет явно выраженное преимущество по сравнению с традиционной схемой терапии. Помимо этого, через 6 месяцев терапии частота развития одного и более обострений была ниже в группе пациентов, получавших исследуемое лечение (32,3 и 57,6% соответственно; $p = 0,45$), а развитие тяжелых и среднетяжелых обострений у получавших ингаляции фосфолипидного препарата наблюдалось реже, чем в контрольной группе (63,2 и 87,7% соответственно; $p < 0,001$). Данные, полученные в ходе настоящего исследования, убедительно свидетельствуют о наличии протективного эффекта при ингаляционном введении фосфолипидов, хотя конкретный механизм такого действия еще не до конца понятен.

В связи с вышеизложенным представлялась интересной оценка корреляционной связи между вторичными показателями эффективности. При анализе полученных данных был выявлен высокий коэффициент корреляции между количеством баллов симптомов БА и частотой развития обострений в основной группе после окончания периода терапии, который составил $r = 0,78$ ($p = 0,00034$), что говорит о высокой степени взаимосвязи между этими двумя признаками. Также была выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между показателем $ОФВ_1$ и количеством баллов симптомов БА в той же группе ($r = 0,78$; $p = 0,0076$), которая подтверждает неслучайный характер изменения признаков и их прямую взаимосвязь.

В заключение следует остановиться на определении безопасности изучаемого метода те-

рапии. Оценка безопасности и переносимости в настоящем исследовании проводилась путем регистрации нежелательных явлений, касающихся клинического состояния пациентов, а также регистрации отклонений показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода исследования. Ни у одного из полностью выполнивших протокол исследования пациентов не отмечалось значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или специального лечения. Это вполне объяснимо, учитывая тот факт, что исследуемый препарат не несет в себе искусственно синтезированных агентов, а состоит только из природных компонентов. У 15% пациентов отмечалось увеличение объема мокроты при отхаркивании, однако к концу периода наблюдения этот симптом купировался самостоятельно. Клинически значимых изменений в данных объективного обследования пациентов, лабораторных анализах и ЭКГ в 12-ти отведениях зафиксировано не было.

Заключение. Проведено простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором впервые получены доказательные данные об эффективности и безопасности нового метода терапии бронхиальной астмы. Показана эффективность ингаляционного введения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии бронхиальной астмы. Указанный метод лечения приводит к статистически значимому улучшению как клинических (симптоматика, потребность в бета-агонистах, развитие обострений БА), так и функциональных ($ОФВ_1$, ПСВ) показателей. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, изменений в лабораторных анализах и ЭКГ, хорошая переносимость препарата пациентами свидетельствует о безопасности разработанного метода терапии.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report 02-3659. January 1995, revised 2010.
2. Fireman P., Prenner B., Vincken W. et al. Long-

term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(5): 557-65.

3. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma *N Engl J Med* 2000; 343(5): 332-336.
4. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. et al.

Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(20): 1405-1411.

5. Fardon T.C., Burns P., Barnes M.L., Lipworth B.J. et al. A comparison of 2 extrafine hydrofluoroalkane-134a-beclomethasone formulations on methacholine hyperresponsiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(3): 422-430.

6. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al. Long-acting β 2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001; 285(20): 2583-2593.

7. Bateman E.D., Bousquet J., Busse W.W. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(8): 836-844.

8. Godard P., Greillier P., Pigearias B. et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: Comparison of three strategies in a 6-month double-

blind randomised study. *Respiratory Medicine.* 2008; 102: 1124-1131.

9. Tampo Y. Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation. *Yakugaki Zasshi.* 2000; 120: 387-396.

10. Bergamini C.M., Hunte C. Lipids in membrane protein structures. *Biochem Biophys Acta.* 2004; 1666: 2-18.

11. Ипатова О.М. Фосфолипиды: механизм действия и применение в клинике. М., 2005.

12. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252с.

13. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г. Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами. *Пульмонология.* 2010; 1: 74-80.

14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26: 319-338.

Информация об авторах:

Лисица Александр Валерьевич – начальник отдела клинических исследований ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-6373, e-mail: afox03@mail.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, заведующая лабораторией экспериментальной и клинической биофизики, д.м.н., профессор. Тел.: +7(495) 465-5264, e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической биофизики, к.м.н. Тел.: +7(499) 760-0442, e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Михайлов Сергей Евгеньевич – заведующий пульмонологическим отделением НУЗ "Центральная клиническая больница №1 ОАО "РЖД", врач высшей категории. Тел.: +7 (495) 221-4152

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, д.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ИМПЕДАНСМЕТРИЯ – НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Г.А. Бледжянц¹, В.А. Бубнов², Д.В. Пузенко², В.А. Черепенин³

¹НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

³Институт радиотехники и электроники РАН, Москва

Цель исследования: определить информативность электрической импедансметрии, как метода оценки защиты миокарда при разных кардиоплегических модификациях.

В исследование включено 54 больных, оперированных в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН по поводу пороков клапанного аппарата сердца, в том числе при сочетании с патологией коронарных артерий. В зависимости от метода защиты миокарда больные разделены на 3 группы: группа №1 – составили пациенты, в качестве защиты миокарда у которых использовалась кардиopleгия по Buckberg (n=31); группа №2 – пациенты, оперированные в условиях фармакохолодовой кардиopleгии с использованием раствора Custodiol (n=9); группа №3 – пациенты, у которых в качестве интраоперационной защиты миокарда использовался гиперкалиевый раствор №3 (n=14). У всех пациентов исследовался биоэлектрический импеданс миокарда. Для многосторонней оценки адекватности защиты миокарда и сравнения с результатами электрической импедансметрии, мы также воспользовались некоторыми общепринятыми методами исследования.

Результаты исследования показали, что электрическая импедансметрия достаточно хорошо оценивает состояние миокарда во время операции.

Ключевые слова: импедансметрия, кардиopleгия, защита миокарда

ELECTRICAL IMPEDANCE METRY – A NEW METHOD FOR EVALUATING MYOCARDIAL PROTECTION IN OPERATIONS WITH HEART EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Bledzhyants G.A., Bubnov V.A., Puzenko D.V., Cherepenin V.A.

Objective: to determine the information content of electrical impedancemetry as a method of assessing myocardial protection during cardioplegic different versions.

The study included 54 patients operated on in the emergency department of valvular defects surgery at Bakulev's Medical Center. Depending on the method of myocardial protection patients were divided into 3 groups: Group 1 – patients whom Buckberg cardioplegia was used (n = 31), group 2 – patients underwent cardioplegia solution with Custodiol (n = 9), group 3 – patients who have a perioperative myocardial protection used hyperkalium solution (n = 14). All patients were studied bioelectrical impedance of the myocardium.

The results showed that the electrical impedancemetry can well assess the state of the myocardium during surgery.

Key words: impedancemetry, cardioplegia, myocardial protection

Совершенствование методов интраоперационной защиты миокарда, является одной из самых актуальных проблем современной хирургии «открытого сердца». Для определения состояния метаболизма миокарда после перенесенной кардиоплегической ишемии в современной медицине используются такие методы как оценка работы сердца с использованием ЭКГ и ЭХО-кардиографии, оценка клинического состояния, потребности в использовании инотропных препаратов, определение уровня биохимических маркеров повреждения (лактат, миоглобин, тропонин и т.д.), а также морфологическое исследование биопсийного материала.

До настоящего времени в клинической практике нет надежного диагностического метода, способного во время операции в режиме реального времени определить состояние метаболизма миокарда.

Биоимпедансные измерения используются в различных сферах медицины для оценки состояния клеточного гомеостаза и содержания внеклеточной воды [1-4] В литературе имеются сообщения о возможности применения биоимпедансного измерения органов и тканей, при их зондировании токами различной частоты. Этот метод используется для наблюдения за состоянием биологических мембран и межклеточного пространства [5-9].

Прохождение постоянного тока через биологическую систему вызывает в ней нарастающую до некоторого предела электродвижущую силу (ЭДС) противоположного направления. Эту величину ЭДС можно обнаружить, если отключить электроды от источника напряжения и быстро присоединить их к гальванометру. При этом будет зарегистрирован ток обратного направления, который падает со временем. Количество электричества, накапливающегося в живых системах при протекании тока, обусловлено не только статической емкостью, но и относительно большой поляризационной емкостью. Закономерности прохождения электрического тока через биологические объекты таковы, что сопротивление живых клеток является суммарным и определяется омическим и емкостным сопротивлением. На переменном токе необходимо учитывать как омическое сопротивление, так и емкостное [10].

Для характеристики токопроводности живых клеток и тканей прибегают к эквивалентным схемам, т.е. к таким комбинациям омического и емкостного сопротивлений, которые мо-

гут моделировать электрические параметры клеток и тканей. Так, для последовательного соединения омического сопротивления и емкости электрический импеданс (Z) равен

$$Z = \sqrt{R^2 + \frac{1}{\omega^2 c^2}}$$

где ω – частота тока, c – электрическая емкость, омическая составляющая равна R ,

$$\text{а емкостная} - \frac{1}{\omega c}$$

При параллельном соединении электрический импеданс равен

$$Z = \frac{1}{\sqrt{\frac{1}{R^2} + \omega^2 c^2}}$$

Для живых клеток характерно более сложное сочетание последовательного и параллельного соединения элементов.

Получить абсолютные значения величины сопротивления трудно, т.к. эта величина зависит от условий исследования, например, от площади электродов, от расстояния между ними, от плотности прилегания ткани к электродам, от толщины объекта и т.д. [10].

Для оценки физиологического состояния биологической ткани более надежными следует считать данные, характеризующие крутизну дисперсии электропроводности. Некоторые свойства дисперсии удобно выражать отношением величины сопротивления, измеренного на низкой частоте, к величине сопротивления, измеренного на высокой частоте, исходя из того, что если два сопротивления измеряются на разной частоте в одних и тех же условиях, то отношение между ними оказывается весьма постоянным для нормального состояния данной ткани [11]

$$R_{нч} = \rho_{нч} \frac{l}{s} \quad R_{вч} = \rho_{вч} \frac{l}{s}$$

где $\rho_{нч}$ и $\rho_{вч}$ – удельные сопротивления биологической ткани на используемых частотах, l – расстояние, s – площадь измерительного электрода.

Тогда из выражения:

$$K_{\Pi} = \frac{R_{\text{нч}}}{R_{\text{вч}}} = \frac{\rho_{\text{нч}}}{\rho_{\text{вч}}}$$

следует, что величина коэффициента не зависит от параметров измерительного электрода и определяется только свойствами ткани.

После умирания ткани указанный коэффициент приближается к единице. В нормальных неповрежденных клетках и тканях его величина зависит от положения организма в эволюционном ряду. Например, для млекопитающих $K=2,5-10$, лягушки $K=1,5-3$. Величина коэффициента зависит также от строения, функции и состояния ткани. В органах с интенсивным обменом веществ (печень, селезенка) оно выше, чем, например, в мышцах того же организма [11, 12].

Таким образом, можно заключить следующее. Переменный ток частотой ниже 40 кГц распространяется преимущественно по сосудам и межклеточному пространству, огибая при этом клетки, удельное сопротивление которых (за счет высокого омического сопротивления мембран) намного выше удельного сопротивления жидких сред. На частотах порядка сотен и тысяч кГц емкостное сопротивление мембран уже незначительно мешает проникновению тока в клетки и его плотность вне- и внутри клеток становится сравнимой. На таких частотах ток легко проходит как через внеклеточную, так и внутриклеточную среду. В отличие от низкочастотного измерения, проводимость тока повышается, соответственно сопротивление ткани (биоимпеданс) снижается.

Цель исследования: определить информативность электрической импедансметрии, как метода оценки защиты миокарда при разных кардиоплегических модификациях.

Материал и методы

В исследование включено 54 больных, оперированных в отделении кардиохирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА и отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 2009 г. по 2011 г. по поводу пороков клапанного аппарата сердца, в том числе при сочетании с патологией коронарных артерий. В зависимости от метода защиты миокарда больные разделены на 3 группы: группу №1 составили пациенты, в качестве защиты миокарда у которых использо-

валась холодовая кровяная кардиopleгия по Buckberg ($n=31$); группа №2 – пациенты, оперированные в условиях фармакохолодовой кардиopleгии с использованием внутриклеточного раствора Custodiol ($n=9$); группа №3 – пациенты, у которых в качестве интраоперационной защиты миокарда использовался гиперкалиевый раствор №3 ($n=14$). Характеристика этих пациентов представлена в таблице 1. У всех пациентов исследовался биоэлектрический импеданс миокарда.

Система измерения состоит из датчика, биоимпедансметра и компьютера, последовательно подключенных между собой.

Датчик представляет два комбинированных миокардиальных электрода для четырехполюсного измерения. Небольшие размеры и форма электродов предусматривали его надежную фиксацию к миокарду. Корпус выполнен из композиционного материала, который обеспечивает герметичную конструкцию электрода. В нижней части корпуса расположены два стержня, из сплава благородных металлов. В конструкцию одного из электродов встроен термоэлемент для измерения температуры миокарда (рис. 1).

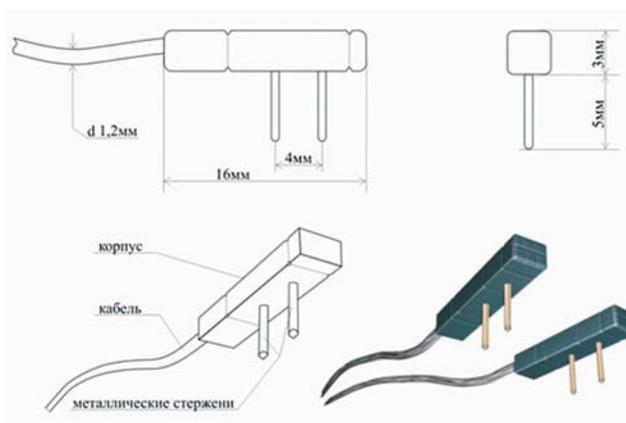


Рис. 1. Датчик для четырехполюсного измерения электрического импеданса миокарда

Электроды фиксировались таким образом, чтобы максимально охватить исследуемый участок миокарда при этом расстояние между ними составляло около 3 см (рис. 2). У всех пациентов мы исследовали биоимпеданс передней стенки правого желудочка.

Измерение электрического импеданса проводилась на двух частотах 110 кГц и 9,4 кГц. Полученные данные высокочастотного и низкочастотного импеданса ($Z_{\text{вч}}$, $Z_{\text{нч}}$) а также отношение $Z_{\text{нч}}/Z_{\text{вч}}$ (K_{Π} - крутизна дисперсии)

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Buckberg	Custodiol	Раствор №3	Всего
Кол-во больных	31	9	14	54
Средний возраст	45,2 ±5,4	51,2 ±9,6	47,9 ±6,5	46,9 ±3,8
Пол (м/ж)	22/10	7/2	10/4	39/15
ФК 2	2 (6,5%)	1 (11,1%)	-	3
ФК 3	13 (41,9%)	5 (55,6%)	6 (42,9%)	24
ФК 4	16 (51,6%)	3 (33,3%)	8 (57,1%)	27
Фибрилляция предсердий	10 (32,3%)	2 (22,2%)	2 (14,3%)	22
Одноклапанное протезирование	24 (80,7%)	6 (66,7%)	11 (85,8%)	41
Двухклапанное протезирование	6 (19,3%)	3 (33,3%)	2 (14,2%)	11
Операция Росса	8 (25,8%)	-	-	8
Повторные операции	3 (9,6%)	-	-	4 (5,7%)
Длительность пережатия аорты, мин	127,4 ±14,7	127,2 ±24,4	79 ±9,6	113,4 ±9,5
Длительность ИК, мин	196,9 ±20,8	197 ±35,5	132,5 ±17,2	178,9 ±13,5

Достоверность различий по отношению к значениям I-группы: $p < 0,05$.

непрерывно мониторировались практически весь период искусственного кровообращения. Параллельно мониторировалась температура в исследуемом участке миокарда. Проводилась температурная поправка кривой импеданса к 37 °С с использованием специальной программы. Данные обрабатывались и записывались на компьютере.

Особый интерес представляли показатели импеданса (Звч, Знч и Кп), снимаемые в следующие моменты операции (контрольные точки):

0. начало ИК – исходные значения (Звч-0, Знч-0, Кп-0),

1. непосредственно перед пережатием аорты (Звч-1, Знч-1, Кп-1)

2. непосредственно перед введением кардиоплегического раствора (Звч-2, Знч-2, Кп-2),

3. в конце введения кардиоплегического раствора (Звч-3, Знч-3, Кп-3),

4. непосредственно перед снятием зажима с

аорты (Звч-4, Знч-4, Кп-4),

5. первые минуты реперфузии миокарда (Звч-5, Знч-5, Кп-5),

6. через 20 мин после восстановления коронарного кровотока (Звч-6, Знч-6, Кп-6),

7. восстановление исходных значений импеданса, если оно имело место до окончания ИК (Звч-7, Знч-7, Кп-7),

8. начальная точка снижения Звч (Звч-8).

Результаты и обсуждение

Все показатели импеданса рассматривались относительно исходных значений (табл. 2), которые фиксировались на «теплом сердце» при температуре 36-37°С.

Большой разброс исходных значений высокочастотного и низкочастотного импеданса (Звч, Знч), где стандартное отклонение от среднего составило 14,7 для всех пациентов, обусловлен несколькими факторами: элект-

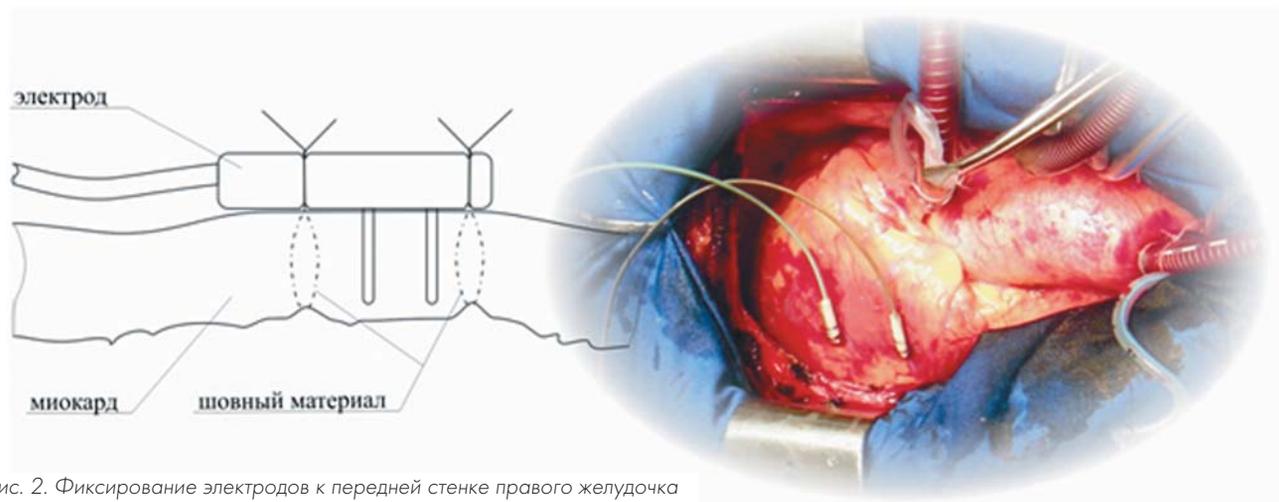


Рис. 2. Фиксирование электродов к передней стенке правого желудочка

Таблица 2
Средние значения исходного импеданса, Ом

Z _{нч}	856,4 ± 6,8
Z _{вч}	399,5 ± 4,7
Кп	2,15 ± 0,03

ропроводимостью ткани, толщиной исследуемого участка миокарда и расстоянием между

фиксированными электродами [5, 4, 10]. Важно отметить, что у всех пациентов исходные значения отношений низкочастотного к высокочастотному импедансу (Кп – крутизна дисперсии) в среднем составляют $2,14 \pm 0,03$ и не зависят от объема исследуемого участка миокарда. Поэтому вместо абсолютных значений импеданса мы рассматривали изменения последнего относительно исходного.

При анализе материала выявлены общие закономерности изменения электрического импеданса миокарда (рис. 3).

До пережатия аорты, сопротивление мио-

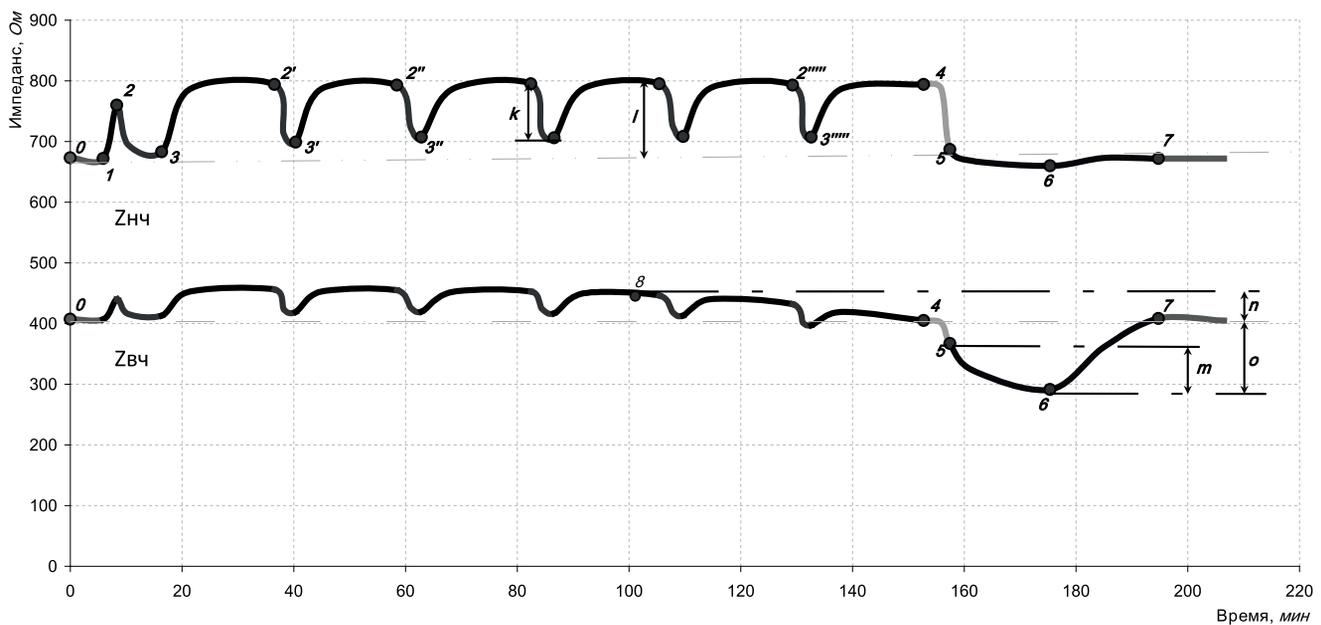


Рис. 3. Схематический разбор графика электрического сопротивления миокарда.

0. – начало ИК – исходные значения, 1. – непосредственно перед пережатием аорты, 2. – непосредственно перед введением кардиopleгического раствора, 3. – в конце введения кардиopleгического раствора, 4. – непосредственно перед снятием зажима с аорты, 5. – первые минуты реперфузии миокарда, 6. – через 20 минут после восстановления коронарного кровотока, 7. – восстановление исходных значений импеданса, 8. – начальная точка снижения Z_{вч}.

карда практически не менялось, что показывало стабильность состояния внеклеточного и внутриклеточного пространства. Через несколько секунд после пережатия аорты, импеданс резко возрастал за счет $Z_{нч}$, о чем свидетельствовало увеличение K_p . Это изменение объясняется объемной разгрузкой мелких кровеносных сосудов с последующим относительным обезвоживанием интерстициального пространства (рис. 3, промежуток 1-2). Этот процесс длится в среднем $1,8 \pm 0,1$ минут, после чего электрическое сопротивление миокарда стабилизируется, если к тому времени не начато введение кардиоплегического раствора.

Первая кардиоплегия (индукция) проводилась в среднем через $1,2 \pm 0,1$ минуты после пережатия аорты с целью достижения асистолии. Сразу после введения раствора импеданс стремительно снижался к исходному значению в основном за счет $Z_{нч}$, что свидетельствовало о наполнении сосудистого русла и интерстициального пространства кардиоплегическим раствором. Снижение импеданса наблюдалось до определенного значения и держалось на этом

уровне до окончания инфузии (рис. 3, промежуток 2-3). После кардиоплегии величина импеданса снова возрастала, и достигала максимального значения (рис. 3, точка 2'), так называемого «импеданса сухого миокарда» (ИСМ).

Последующие сеансы кардиоплегии (реинфузия) влекли за собой аналогичные изменения импеданса (рис. 3, промежутки 2'-3', 2''-3'' и т.д.).

В таблице 3. представлены средние значения объемной скорости введения кардиоплегического раствора и степень снижения $Z_{нч}$ импеданса при антеградном и ретроградном пути введения кардиоплегического раствора.

Чтобы найти зависимость между объемной скоростью введения кардиоплегического раствора и снижением низкочастотного импеданса, мы попытались определить степень, с которой значения двух переменных «пропорциональны» друг другу. Для решения этой задачи был использован метод простой линейной корреляции Пирсона (рис 4.).

Вычисления показали высокий коэффициент корреляции $r=0,84$ ($p<0,001$) между объем-

Таблица 3

Средние значения объемной скорости перфузии миокарда и степень снижения низкочастотного импеданса во время кардиоплегии

	Количество наблюдений	Объемная скорость (мл/мин)	DZ-НЧ	r	p
Антеградно	55	$284 \pm 10,7$	$13,3\% \pm 0,5\%$	0,85	$<0,0001$
<i>в корень Ао</i>	18 (32,7%)	$304,4 \pm 22,6$	$14,1\% \pm 0,8\%$	0,92	$<0,005$
<i>в устья КА</i>	37 (67,3%)	$274,1 \pm 10,2$	$13\% \pm 0,5\%$	0,8	$<0,005$
Ретроградно	44	$223,4 \pm 11,5$	$9,6\% \pm 0,7\%$	0,41	$>0,05$
группа А	27 (61,4%)	$220,4 \pm 14,6$	$10,8\% \pm 0,8\%$	0,896	$<0,001$
внутренняя окклюзия КС	18 (66,7%)	$212,2 \pm 19,7$	$10,5\% \pm 1\%$	0,92	$<0,005$
внешняя окклюзия КС	9 (33,3%)	$236,7 \pm 15,7$	$11,4\% \pm 1,1\%$	0,81	$<0,005$
группа Б	17 (38,6%)	$228,2 \pm 18,8$	$7,8\% \pm 0,3\%$	-0,15	$<0,05$
внутренняя окклюзия КС	10 (58,8%)	$218 \pm 24,4$	$7,9\% \pm 0,5\%$	-0,11	$>0,05$
внешняя окклюзия КС	7 (41,2%)	$242,9 \pm 27,9$	$7,7\% \pm 0,4\%$	-0,18	$>0,05$

ной скоростью перфузии миокарда и степенью снижения Z-НЧ при антеградном введении кардиоплегического раствора. Антеградная кардиоплегия осуществлялась как в корень аорты, так и в устья коронарных артерий. Как видно из таблицы 3 высокая степень корреляции наблюдалась в обоих случаях.

В случае с ретроградным введением раствора через коронарный синус, данные оказались не коррелируемы. Но при детальном разборе диаграммы рассеяния можно заметить разнород-

ность данных, область которых помечена пунктирной линией (рисунок 4, справа). В подобных ситуациях низкая корреляция может быть следствием разбиения данных на две группы, а вовсе не отражать «истинную» зависимость между двумя переменными.

В данном случае мы попытались вычислить корреляции отдельно для каждого множества, разделив пациентов с ретроградной кардиоплегией на две экспериментальные группы – «А» и «Б» (рис. 5).

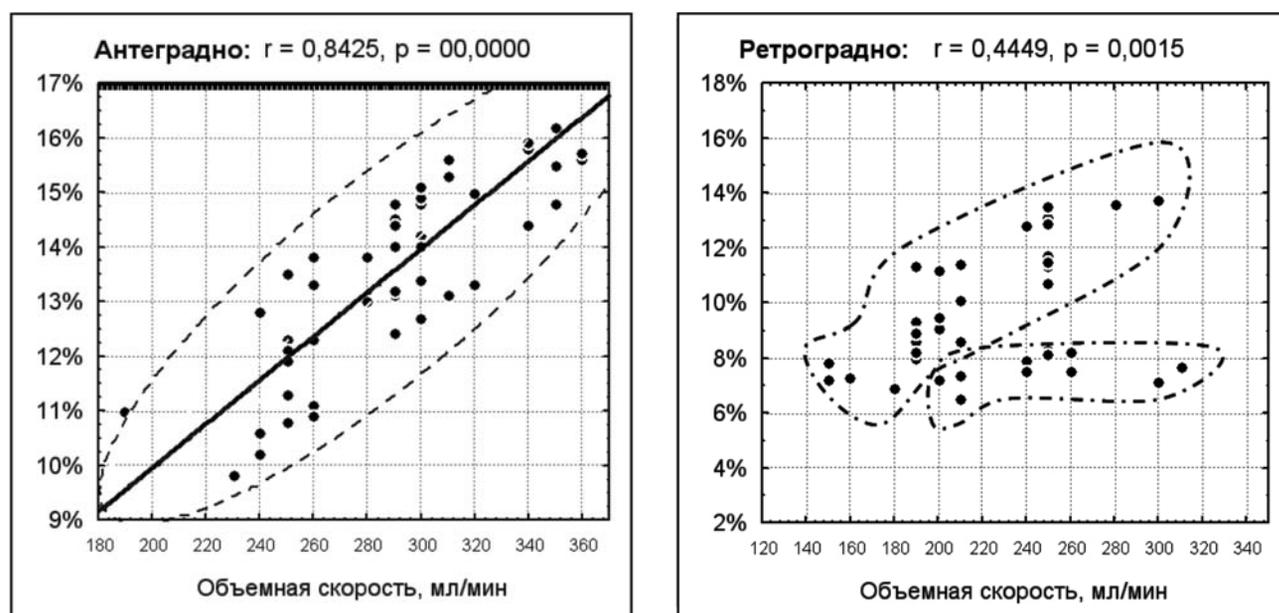


Рис. 4. Корреляция между объемной скоростью перфузии миокарда и степенью снижения Zнч во время антеградного и ретроградного введения кардиоплегического раствора.

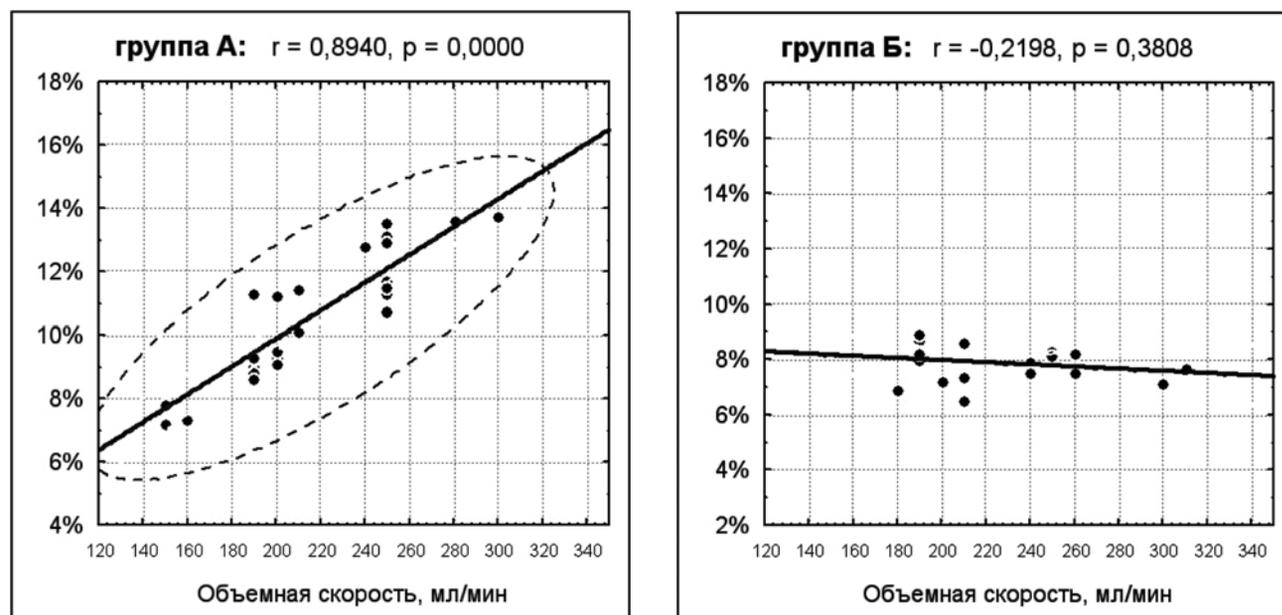


Рис. 5. Корреляция между объемной скоростью перфузии миокарда и степенью снижения Zнч во время ретроградного введения кардиоплегического раствора.

Как видно из рисунка 5, в группе «А» данные абсолютно коррелируемые, $r=0,89$, где уровень значимости $p<0,001$. Тогда, как в группе пациентов «Б» корреляции не наблюдалось $r=-0,15$, что свидетельствует о независимости импеданса от изменений объемных скоростей ретроградной кардиоплегии.

Хотелось бы напомнить, что нами исследовался биоимпеданс передней стенки правого желудочка – бассейн, дренируемый преимущественно передними венами сердца.

Учитывая вышеперечисленное, можно предположить, что в группу «А» вошли пациенты $n=27$ (61,4%), у которых передние вены сердца дренируются в систему коронарного синуса. Поэтому ретроградная кардиоплегия через коронарный синус в данной группе пациентов предусматривала адекватную перфузию миокарда передней стенки правого желудочка.

Группу «Б» могли составить больные $n=17$ (38,6%), у которых передние вены сердца дренировались в правые отделы сердца, минуя коронарный синус. У таких пациентов ретроградная кардиоплегия через коронарный синус не предусматривала адекватной перфузии передней стенки правого желудочка. Следовательно, в данной группе форсирование объемных скоростей кардиоплегии, не влечет за собой изменения низкочастотного импеданса.

Средняя кардиальная вена, которая дренирует кровь от некоторых областей МЖП, открывается в коронарный синус очень близко к его устью. Среднее расстояние между устьем коронарного синуса и средней кардиальной веной 1,7 0,6 мм у взрослых. Соответственно, невозможно гарантировать положения баллона при РКП в синусе без окклюзии открывающихся там вен [13-15].

По методу канюляции коронарного синуса пациенты разделены на две подгруппы: внутренняя окклюзия коронарного синуса раздутым баллоном и внешняя окклюзия - ограничение отверстия коронарного синуса с помощью кисетного шва. Результаты биоимпедансной спектроскопии в подгруппах с разными методами окклюзии коронарного синуса, достоверных различий не показали.

Все вышеперечисленные изменения импеданса происходили преимущественно за счет $Z_{нч}$, что характеризуют объемные изменения внеклеточного пространства.

После 15-20 минут интраоперационной ишемии в условиях анаэробного гликолиза проис-

ходит аккумуляция лактата и протонов в цитоплазме, развивается внутриклеточный ацидоз. Возникает гипергидратация каналов эндоплазматического ретикулуума, вакуолизация вставочных дисков. В условиях нарастающей ишемии наблюдается избыточное накопление ионов водорода, что приводит к распространенному отеку, прежде всего, перинуклеарной области, расширению и набуханию канальцев саркоплазматического ретикулуума и Т-системы. С прогрессирующим нарушением обмена электролитов и ионного равновесия клетки, нарастает осмотическое давление в миоцитах. Это приводит к частичному перемещению экстрацеллюлярной воды в миоциты и к формированию клеточного отека. На этой стадии повреждения миокарда также наблюдается гидратация эндотелия капилляров, за счет частичного перемещения тканевой воды в эндотелиоциты.

Эти изменения, приводят к увеличению суммарного внутриклеточного пространства и соответственно повышению электрической проводимости миокарда, что в свою очередь проявляется снижением импеданса [12, 16].

Кардиоплегия продлевает время нарастания клеточного отека в той или иной степени.

У некоторых пациентов через определенный промежуток времени после пережатия аорты наблюдалось снижение импеданса, преимущественно за счет высокочастотного (рис. 3, промежуток 8-4). Степень снижения $Z_{вч}$ на высоте ишемии миокарда и средние значения времени, с которого $Z_{вч}$ начинал снижаться, для каждой группы пациентов представлены в таблице 4.

Анализируя зависимость между временем пережатия аорты и изменениями $Z_{вч}$, выявлена сильная корреляция, которую невозможно хорошо описать с помощью линейной функции. Мы попытались найти характеристику,

Таблица 4

Средние значения времени начала снижения и степень снижения $Z_{вч}$ на высоте ишемии

	Buckberg	Custodiol	Раствор №3
Среднее время (мин)	177,6 ±2,1	148 ±3,9	69,5 ±1,5
$\Delta Z_{вч}$	0,9% ±0,3%	1,4% ±1,5%	1,6% ±1,2%



Рис. 6. Корреляция между временем пережатия аорты и степенью снижения Zвч в каждой группе пациентов.

которая наилучшим способом описывала бы эту зависимость. После чего проверили ее «степень согласия» с данными (рисунок 6).

В группах с фармакоологической кардиopleгией, наблюдалась высокая степень прямой корреляции ($r=0,93$ $p<0,001$ «Раствор №3» и $r=0,88$ $p<0,001$ "Custodiol") между временем пережатия аорты и снижением Zвч. В группе "Buckberg", корреляционная связь минимальная $r=0,49$ ($p<0,05$), что предусматривает относительную стабильность суммарного объема внутриклеточного пространства во время пережатия аорты.

После снятия зажима с аорты и восстановления коронарного кровотока, электрическое сопротивление миокарда снижалось до исходных значений, преимущественно за счет низкочастотного. Далее, у некоторых пациентов продолжалось снижение высокочастотного импеданса ниже исходного (рис. 3, промежуток -5-6).

Восстановление коронарного кровотока после длительного пережатия аорты, может привести к массивному поступлению кальция в миоциты, что приводит к резкому осмотическому набуханию саркоплазматического рети-

кулуума и Т-системы. Ускоряется утилизация АТФ за счет Ca^{2+} -АТФазы, угнетается митохондриальная продукция АТФ, что ведет к истощению макроэргических фосфатов. Происходит сложное нарушение метаболизма фосфолипидов, заключающееся в активации фосфолипаз, угнетении рецилирования и катаболизма лизофосфоглицеридов и ингибировании синтеза фосфолипидов *de novo*. В клеточных мембранах накапливаются амфифильные соединения, влияющие на физические свойства фосфолипидного бислоя. Нарушается целостность мембран, обмен электролитов и ионного равновесия клетки. Все это приводит к «взрывному» набуханию клеток и снижению электрического импеданса миокарда. Значительный отек эндотелиоцитов вплоть до опутации капилляров, в свою очередь тоже приводит к увеличению суммарного внутриклеточного пространства.

Время и степень максимального снижения Zвч, после восстановления коронарного кровотока, представлены в таблице 5.

После восстановления коронарного кровотока меньше всего снижение сопротивления

Таблица 5.

Время максимального снижения Z-ВЧ, после восстановления коронарного кровотока

	Buckberg	Custodiol	Раствор №3
Среднее время (мин)	14,9 ±0,7	20,6 ±1,1	18,4 ±0,8
ΔZ-ВЧ	2,8% ±0,6%	6,6% ±1,8%	10,3% ±3,2%
Максимальное снижение ΔZ-ВЧ	7,5%	12,7%	24,5%

миокарда наблюдалось в группе №1, что в среднем составило 2,8%. В группах 3 и 4 (с фармакоологической кардиоплегией) степень снижения составляла в среднем 6,6% и 10,3% соответственно, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в первой группе. Анализируя зависимость между временем пережатия аорты и степенью максимального снижения $Z_{вч}$ после восстановления коронарного кровотока, выявлена высокая корреляционная связь в группах с фармакоологической кардиоплегией ($r=0,93$ $p < 0,0001$ "Custodiol" и $r=0,87$ $p < 0,005$ "Раствор №3").

Для многосторонней оценки адекватности защиты миокарда и сравнения с результатами электрической импедансметрии, мы также воспользовались некоторыми общепринятыми методами исследования.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем снижения электрического биоимпеданса и миокардиальным потреблением кислорода, после восстановления коронарного кровотока. Также выявлена прямая связь меж-

ду снижением импеданса и уровнем лактата в крови из коронарного синуса после снятия зажима с аорты.

У 16 пациентов, ответом на не контролируемое поступление крови по коронарным сосудам после прекращения глобальной ишемии миокарда являлся его «оглушение» – *myocardial stunning*, что подтвердилось ЭХОКГ, ЭКГ и общеклиническими методами исследования. У всех этих пациентов наблюдалось снижение электрического импеданса миокарда. Из остальных 38 пациентов уменьшение импеданса наблюдалось только у 20%, причем уровень его снижения был достоверно ниже, чем в первом случае.

В каждой кардиоплегической группе мы определили максимальное время пережатия аорты, при котором снижению импеданса не предшествовало «оглушение» миокарда. С точки зрения биоимпедансной спектроскопии этот промежуток времени мы назвали, время безопасного пережатия аорты (рис. 7).

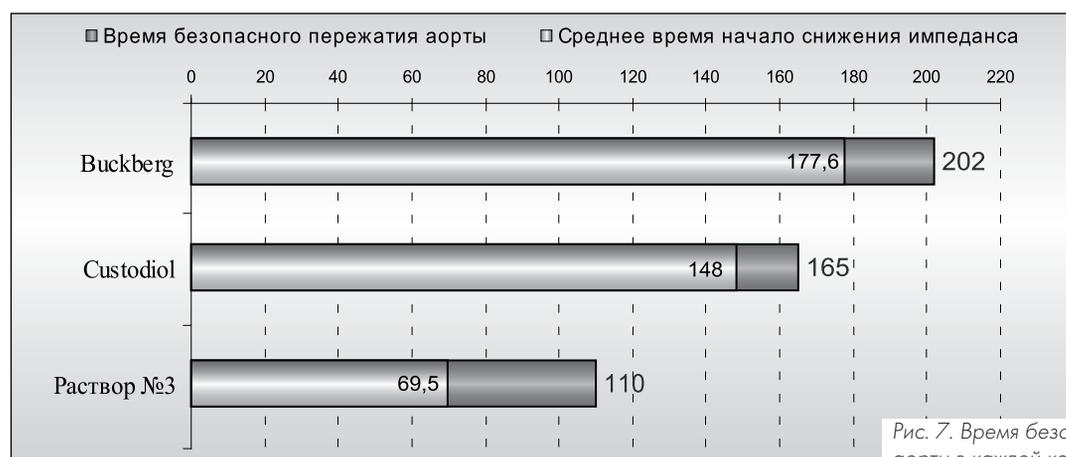


Рис. 7. Время безопасного пережатия аорты в каждой кардиоплегической группе.

Как видно из диаграммы, кровяная кардиоплегия обеспечивает безопасность при более длительном пережатии аорты, чем кристаллоидные варианты кардиоплегии.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать следующие выводы:

Электрическая импедансметрия миокарда дает возможность оценить уровень наполнения интерстициального пространства во время инфузии кардиоплегического раствора.

Во время ретроградной кардиоплегии биоимпедансная спектроскопия дает возможность оценить адекватность перфузии передней стенки правого желудочка, и своевременно изменить путь введения кардиоплегического

раствора в случае необходимости.

Снижение электрического сопротивления миокарда является одним из ранних признаков ишемического повреждения кардиомиоцитов, что в режиме реального времени может в той или иной степени прогнозировать уровень предшествующего реперфузионного повреждения.

Исследуя электрический импеданс миокарда после восстановления коронарного кровотока, можно оценить уровень реперфузионного повреждения клеток и степень отека миокарда.

Исследование электрического импеданса миокарда может стать существенным дополнением к уже существующим методам оценки адекватности защиты сердца.

Литература:

1. Тарусов Б.Н., Антонов В.Ф. и др. Биофизика: Учебное пособие для биологов специальных университетов. М., 1986.
2. Nowakowski A., Kaczmarek M., Wtorek J., Siebert J. et al, Thermographic and electrical measurements for cardiac surgery inspection, Proc. of 23rd Ann Intern Conf IEEE. Eng Med Biol Soc. Turkey, October, 2001.
3. Howie MB, Dzwonczyk R, McSweeney TD. An Evaluation of a New Two-Electrode Myocardial Electrical Impedance Monitor for Detecting Myocardial Ischemia. Anesth Analg. 2001;92:12-18.
4. Ardehali A., Gates R.N., Laks H. et al. The regional capillary distribution of retrograde blood cardioplegia in explanted human hearts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109: 935-940.
5. Seoane F, Lindcrantz K., Olsson T., Kjellmer I. Bioelectrical impedance during hypoxic cell swelling: modelling of tissue as a suspension of cells: in vitro study. Proc. of Eur. Med. & Biol. Eng. Conf, in Med. & Biol. Eng. & Comput. incorp. Cell. Eng. 2005. vol.98, suppl. 3, p. 73-78.
6. Garrido H, Sueiro J, Rivas J, Vilches J, Romero JM, Garrido F. Bioelectrical tissue resistance during various methods of myocardial preservation. Ann Thorac Surg. 1983;Aug;36(2):143-51.
7. Kink A., Min M., Parve T., Riitsep I. Bioimpedance based analysis of tissue oedema: in vitro study. Proc. of Eur. Med. & Biol. Eng. Conf, in Med. & Biol. Eng. & Comput. incorp. Cell. Eng. 2005. vol.98, suppl. 3, p. 29-32.
8. Wtorek J., Siebert J., Nowakowski A. Change of myocardial impedance during experimental ischemia. Family Medicine Department and University Centre for Cardiology, Medical University of Gdansk. XII International Conference on Electrical Bio-Impedance – ICEBI Gdansk 2004.
9. Wtorek J., Siebert J., Rogowski J. Electrical impedance spectroscopy as an estimator of heart muscle ischemia: in vitro study. Proc. of Eur. Med. & Biol. Eng. Conf, in Med. & Biol. Eng. & Comput. incorp. Cell. Eng. 1999. vol.37, suppl. 2, p. 90-91.
10. Farge A., Mousseaux E., Acar C. et al. Angiographic and electron-beam computed tomography studies of retrograde cardioplegia via the coronary sinus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1046-1053.
11. Pfitzmann R, Müller J, Grauhan O, Hetzer R. Intramyocardial impedance measurements for diagnosis of acute cardiac allograft rejection. Ann Thorac Surg. 2000; 70: 527-532.
12. Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresánchez M, Armadans L, Gómez P, Soler-Soler J. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. Circulation. 1997 Nov 4;96(9):3079-86.
13. Wtorek J., Siebert J., Rogowski J. Electrical impedance spectroscopy as an estimator of heart muscle ischemia: in vitro study. Proc. of Eur. Med. & Biol. Eng. Conf, in Med. & Biol. Eng. & Comput. incorp. Cell. Eng. 1999. vol. 37, suppl. 2, p. 90-91.
14. Schaefer M., Knapp J., Gross W., Preuss M., Gebhard M. Measurement of electrical cell uncoupling in ischemic mouse heart. University of Heidelberg, Dept. of Experimental Surgery, INF 365, D-69120 Heidelberg, Germany. XII International Conference on Electrical Bio-Impedance – ICEBI Gdansk 2004.
15. Nyboer I. Electrical impedance plethysmography. Illinois: Thomas Springfield, 1959.
16. Ellenby M.I., Small K.W., Wells R.M., Hoyt D.J. and Lowe J.E. On-line detection of reversible myocardial ischemic injury by measurement of myocardial electrical impedance. Ann Thorac Surg. 1987. Vol. 44. P 587-597.

Информация об авторах:

Бледжянц Геворг Арменакович – ст.н.с. лаборатории кардиоплегии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, к.м.н.
Тел.: (495) 414-79-86, e-mail: cardioplegia.lab@gmail.com

Бубнов Вадим Андреевич – зав.отделением гравитационной хирургии крови ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 395 5655, e-mail: va66@mail.ru

Пузенко Дмитрий Владимирович – врач-кардиохирург ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395 6322, e-mail: va66@mail.ru

Черепенин Владимир Алексеевич – руководитель лаборатории вычислительной физики Института радиотехники и электроники РАН, д.физ.-мат.н., проф. Тел.: (495)203 8414, e-mail: cher@cplire.ru

КАЧЕСТВЕННЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЯКУЛЯТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

А.Т. Терёшин¹, И.Б. Сосновский², А.Б. Ихаев³

¹ФГБУ "Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии"
Федерального медико-биологического агентства, г.Пятигорск

²ГУЗ "Краевой клинический онкологический диспансер", г. Краснодар

³Республиканская клиническая больница, г.Грозный

Ключевые слова: хронический простатит, бесплодие, эякулят.

QUALITATIVE AND BIOCHEMICAL EJACULATE'S PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

Teryoshin A.T., Sosnovskij I.B., Ihaev A.B.

Key words: chronic prostatitis, infertility, ejaculate

По данным ряда исследователей [1, 2, 3], хронический простатит (ХП) в 28-37% случаев вызывает бесплодие. Нарушения сперматогенеза у больных ХП могут быть причиной мужской инфертильности и аномалий у новорожденных [3, 4]. Для прогнозирования оплодотворяющей способности сперматозоидов проводится анализ их морфологических признаков с использованием строгих критериев нормы, предложенных Т.Кругер и соавт. [5]. Однако, морфологические и биохимические особенности эякулята у больных ХП изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить морфологические и биохимические показатели эякулята у больных ХП.

Материалы и методы. Обследовано 90 больных ХП в возрасте от 22 до 45 лет (в среднем $33,8 \pm 1,4$ года) с длительностью ХП от 1 до 11 лет (в среднем $4,7 \pm 1,2$ года), с длительностью бесплодия от 2 до 5 лет (в среднем $3,8 \pm 0,7$ лет).

Всем пациентам проводилось обследование наружных половых органов, пальцевое исследование предстательной железы (ПЖ) и се-

менных пузырьков (СП), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, ультразвуковое исследование яичек и их придатков. Изучали индекс образования сперматозоидов (ИОС), который рассчитывали путем деления количества спермы в объеме эякулята (концентрацию сперматозоидов в 1 мл умножают на объем эякулята) на объем яичек, концентрацию антиспермальных антител (АСАТ) в сыворотке крови, лактатдегидрогеназы-Х (ЛДГ-Х), кислой фосфатазы (КФ), фруктозы, лимонной кислоты в эякуляте. Исследование эякулята и критерии его классификации осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. Строение сперматозоидов оценивали по классификации Т.Ф.Кругер и соавт. [5]. Контрольную группу составили 100 здоровых мужчин (не имеющих хронических соматических заболеваний) в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем $33,2 \pm 1,3$ года) с сохраненными фертильной (имеющих не менее 2 здоровых детей) и сексуальной функциями (проводящих вагинальные половые акты не менее 2-3 раз в неделю при 70-100% оргастичности у жены).

Статистическую обработку материала вы-

полняли с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5).

Результаты и обсуждение. Установлено, что ни один из пациентов не подвергся действию гипертермии, промышленных ядов, ионизирующего излучения, не принимал наркотических и гормональных препаратов, не злоупотреблял никотином и алкоголем. У больных выявлен высокий индекс ($2,3 \pm 0,3$) заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), которые в 56% случаев носили сочетанный характер (хламидиоз+микоплазмоз и т. д.), высокий ($6,4 \pm 1,3$) промискуитетный индекс (количество сексуальных партнеров), высокий инфекционный индекс ($3,2 \pm 0,3$).

При осмотре полового члена, крайней плоти пороков развития выявлено не было. У 57 (63,3%) больных отмечено снижение выраженности складчатости мошонки, у 47 (52,2%) – снижение тонуса яичек и их чувствительности к пальпации. Размеры яичек у больных в среднем составляли $4,38 \times 3,21 \times 2,47$ см, что не отличалось от контрольной группы ($4,43 \times 3,24 \times 2,51$ см, $p < 0,05$). Придатки яичек, семенные канатики не имели признаков какой-либо патологии. Результаты пальцевого ректального исследования ПЖ имели корреляцию с данными, полученными при ТРУЗИ ПЖ ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Специальными методами исследования у больных установлен ХП, исключены ЗППП. У всех больных концентрация простатоспецифического антигена (ПСА) в крови в среднем составила $2,6 \pm 0,7$ нг/мл (норма – $3,2 \pm 0,3$ нг/мл).

Запах, цвет и pH эякулята у всех больных соответствовали норме. У 46 (51,1%) больных выявлено снижение объема эякулята, что подтверждает данные литературы о снижении объема эякулята при поражении СП [1, 2, 4]. Снижение объема эякулята имело прямую корреляцию с повышением вязкости эякулята ($r = 0,93$, $p < 0,05$), со снижением концентрации сперматозоидов в 1 мл ($r = 0,71$, $p < 0,01$), с процентом сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением ($r = 0,79$, $p < 0,01$) при одновременном возрастании процента сперматозоидов с непрогрессивным движением ($r = 0,83$, $p < 0,01$) и дискинезией ($r = 0,85$, $p < 0,02$). Снижение объема эякулята может быть вызвано ХП и частичной обструкцией семявыбрасывающего протока (ЧОСП) [2].

У 56 (62,2%) больных отмечено увеличение вязкости эякулята, что обусловлено либо сни-

жением объема эякулята, либо высоким содержанием в нем слизи [1, 7]. По данным исследователей [3, 4], вязкость эякулята при олигоастенозооспермии (ОАЗС) была значительно выше, чем при нормозооспермии. Повышение вязкости эякулята у человека снижает оплодотворяющую способность спермы [2, 4]. Это объясняется с одной стороны тем, что повышенная вязкость эякулята может мешать движению сперматозоидов в слизи [2], а с другой – в разной степени сочетаться с остальными видами нарушений оплодотворяющей способности спермы [3, 4]. Снижение выработки ПСА приводит к плохому разжижению спермы [4], что доказано в нашей работе. У 10 (11,1%) больных отмечено снижение вязкости эякулята, что связано с нарушениями ферментативной, генеративной и эндокринной функции тестикул [1].

У 57 (63,3%) больных выявлена олигозооспермия (ОЗС) 1-й, у 24 (26,7%) – ОЗС 2-й, у 9 (10%) – ОЗС 3-й степени (ст.). Определялась высокая корреляция между степенью ОЗС и длительностью ХП: чем больше длительность ХП, тем в большей степени выражена ОЗС ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Выявлена корреляция между количеством спермиев в 1 мл эякулята и степенью их подвижности у больных ($r = 0,97$, $p < 0,05$). Так, у пациентов с ОЗС 1-й ст. астенозооспермия (АЗС) обнаружена в 12%, при ОЗС 2-й ст. – в 82%, при ОЗС 3-й ст. – в 93% случаев. Наиболее выраженное увеличение вязкости эякулята отмечается при значительной ОЗС: от 0,1 до 5 млн/мл сперматозоидов.

Наиболее чувствительным параметром фертильности при повышенной вязкости эякулята является подвижность сперматозоидов [2]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что это первый показатель, который ухудшается при нарушенном разжижении спермы. При этом доля подвижных сперматозоидов категории [a + b] уменьшается, а доля категории [c] и процент сперматозоидов с дискинетическими движениями увеличиваются. АЗС 1-й ст. отмечена у 58 (64,4%), АЗС 2-й ст. – у 21 (23,3%), АЗС 3-й ст. – у 11 (12,2%) пациентов. Наибольший процент изолированной АЗС выявлен у больных в возрасте 22-30 лет, и этот показатель уменьшается с возрастом, что имеет высокую корреляцию ($r = 0,84$, $p < 0,05$). Изолированная АЗС определяется, очевидно, в фазе манифестации ХП. В дальнейшем происходят более глубокие дегенеративные и иммунологические

изменения в тестикулах, приводящие к появлению ОЗС [1]. Перенесенные ЗППП и их осложнения оказывают негативное влияние на фертильность у мужчин [4] и вызывают снижение общего количества сперматозоидов [3].

У 42 (46,7 %) больных выявлена ТЗС 1-й ст., у 20 (22,2 %) – ТЗС 2-й ст. и у 2 (2,2 %) – ТЗС 3-й ст. Выявлена высокая корреляция между степенью ТЗС и количеством содержания клеток сперматогенеза в эякуляте ($r=0,91$, $p<0,05$). Преобладание больных с ОЗС, АЗС и ТЗС подтверждает данные литературы о повреждении сперматогенеза у больных с длительным течением ХП [2, 3, 4]. Ни в одном случае ТЗС не протекала самостоятельно, а находилась либо с АЗС или ОЗС. По всей видимости, тератоидные формы сперматозоидов подавляют прямолинейно-активную подвижность сперматозоидов, что имеет высокую корреляцию ($r=0,91$, $p<0,05$). Олигоастенотератозооспермия (ОАТЗС) может быть вызвана ЧОСП или частичной блокадой сперматогенеза [2].

У обследованных больных ИОС составил $1,93\pm 0,06$ при среднестатистическом объеме ячеек $17,4\pm 0,2$ см³, концентрации сперматозоидов в 1 мл $24,3\pm 0,4$ млн., объеме эякулята

$2,8\pm 0,3$ мл³ по сравнению с контрольной группой, у которой ИОС был $3,54\pm 0,12$ при среднестатистическом объеме ячеек $17,8\pm 0,3$ см³, концентрации сперматозоидов в 1 мл $36,2\pm 0,3$ млн., объеме эякулята $3,5\pm 0,2$ мл³. Таким образом, у здоровых мужчин 1 мл объема тестикул продуцирует 3,54 млн. сперматозоидов, у больных – 1,93 млн., т. е. в 1,8 раза меньше по сравнению со здоровыми, что указывает на функциональную блокаду процесса спермиогенеза у больных ХП. Выявлена высокая корреляция между снижением ИОС и повышенной концентрацией АСАТ в крови ($r=0,83$, $p<0,05$), увеличением длительности ХП и снижением ИОС ($r=0,76$, $p<0,05$), снижением количества лецитиновых зерен и снижением ИОС ($r=0,74$, $p<0,05$).

Основными свойствами эякулята являются: количество сперматозоидов во всем эякуляте, процент подвижных сперматозоидов и процент морфологически нормальных сперматозоидов [2]. Исходя из вышесказанного, мы ввели понятие «индекс пенетрации сперматозоидов» (ИПС), который характеризует оплодотворяющую способность эякулята. ИПС вычисляется по формуле:

ИПС =	количество сперматозоидов во всем эякуляте	×	% активно подвижных сперматозоидов	×	% морфологически нормальных сперматозоидов	
	% сперматозоидов с маневренным движением	×	% сперматозоидов с маятникообразным движением	×	% неподвижных сперматозоидов	×

Так, у больных ИПС снижен в 2 раза ($24,1\pm 1,7$) по сравнению со здоровыми ($47,4\pm 2,8$, $p<0,05$), что показывает снижение оплодотворяющей способности эякулята у больных ХП.

Наши исследования показали, что у 84,4% больных патологические состояния эякулята носили сочетанный характер: ОАТЗС 1 ст. выявлена у 44 (48,9%), ОАТЗС 2 ст. – у 19 (21,1%), ОАТЗС 3 ст. – у 2 (2,2%), ОАЗС 1 ст. – у 7 (7,8%), ОАЗС 2 ст. – у 2 (2,2%), ОАЗС 3 ст. – у 2 (2,2%), АТЗС 1 ст. – у 7 (7,8%), АТЗС 2 ст. – у 4 (4,4%), АТЗС 3 ст. – у 3 (3,3%). Следовательно, infertility наступает в тех случаях, когда имеется биологическая несостоятельность нескольких сперматологических показателей эякулята, характеризующих нормативные данные спермограммы.

У 64 (71,1%) больных выявлено повышение

степени агглютинации сперматозоидов (САС), что имело высокую корреляцию между САС и длительностью ХП ($r=0,97$, $p<0,05$), между САС и концентрацией антиспермальных антител (АСАТ) в крови ($r=0,73$, $p<0,05$). Концентрация АСАТ в крови была увеличена в 1,3 раза ($71,36\pm 8,62$ ммоль/мл) по сравнению с нормой ($54,27\pm 6,41$ ммоль/мл, $p<0,05$). Выявлена прямая корреляция между наличием АСАТ в крови и снижением подвижности сперматозоидов ($r=0,76$, $p<0,05$) и обратная – между наличием АСАТ и снижением концентрации сперматозоидов ($r=-0,64$, $p<0,05$), т.к. АСАТ способны влиять на спермиогенез [3, 4]. АСАТ могут нарушать оплодотворяющую способность сперматозоидов на различных уровнях, включая снижение продолжительности их жизни, подвижности и способности к пенетрации цервикальной слизи, а также нарушение взаимодей-

ствия сперматозоида и яйцеклетки [3, 4]. При наличии АСАТ сочетается с избыточным образованием свободных радикалов кислорода, что может дополнительно ухудшать качество спермы из-за окисления мембраны сперматозоидов, белков аксонемы и ДНК [4]. Ряд исследователей [2, 4, 7] считают, что выработку АСАТ вызывает ЧОСП вследствие ХП.

Резистентность сперматозоидов (РС) отражает степень функциональной зрелости сперматозоидов [7]. У 77 (85,6%) больных выявлена сниженная РС ($6738,57 \pm 149,63$) по сравнению с нормой ($12756,83 \pm 168,47$, $p < 0,05$). Отмечена высокая корреляция между показателями РС и длительностью ХП: чем длительнее ХП, тем значительно снижены показатели РС ($r = 0,94$, $p < 0,05$). При ОЗС различных степеней наблюдалось снижение РС ($r = 0,97$, $p < 0,05$).

Дыхательная способность сперматозоидов (ДСС) отражает степень полноценности сперматозоидов [7]. У 75 (83,3%) больных ДСС была снижена ($94,7 \pm 12,2$ мин) по сравнению с нормой ($63,4 \pm 11,6$ мин, $p < 0,05$). Степень выраженности ДСС коррелировала с длительностью ХП: чем длительное течение ХП, тем более низкими были показатели ДСС ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Отмечена высокая корреляция между ДСС и концентрацией фруктозы в эякуляте, ДСС и лимонной кислоты в эякуляте: чем ниже были концентрации фруктозы и лимонной кислоты в эякуляте у больных, тем более низкие степени ДСС были выявлены ($r = 0,94$, $p < 0,05$ и $r = 0,96$, $p < 0,05$ соответственно).

Количество лейкоцитов в эякуляте у больных было в пределах нормы. Количество лецитиновых зерен у 65 (73,3%) было сниженным (менее 20 млн/мл), что свидетельствовало о снижении функциональной активности ПЖ и коррелировало с длительностью ХП ($r = 0,93$, $p < 0,05$). У 66 (73,3%) больных феномен кристаллизации секрета ПЖ был снижен, что косвенно свидетельствовало о наличии гипоандрогении у больных ХП [1].

У больных ХП выявлено достоверное уменьшение содержания морфологически нормальных сперматозоидов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,002$, табл.).

Отмечено значительное увеличение относительного содержания сперматозоидов с патологическими изменениями хвоста ($p < 0,005$). Процентное содержание морфологически незрелых сперматозоидов ($p < 0,0001$), сперматозоидов с аномалией срединного тела ($p = 0,025$),

сперматозоидов с измененными размерами головки ($p = 0,022$) и сперматозоидов с легкой формой патологии головки ($p < 0,0001$) у больных ХП было ниже, чем в контрольной группе. По данным ряда исследователей [3, 4], в 80% случаев успешное оплодотворение происходит при содержании в образце спермы более 14% нормальных форм сперматозоидов. Плохой прогноз оплодотворения ($< 7,6\%$) наблюдается при содержании нормальных форм менее 5%. В сперматозоидах с серьезными морфологическими нарушениями обнаружена более высокая частота возникновения хромосомных аномалий [3].

У больных снижен фруктолиз в эякуляте ($2,67 \pm 0,21$ ммоль/л) по сравнению с нормой ($3,53 \pm 0,24$ ммоль/л, $p < 0,05$). У больных выявлено снижение концентрации фруктозы в эякуляте ($12,74 \pm 1,17$ ммоль/л) по сравнению с нормой ($15,37 \pm 1,29$ ммоль/л, $p < 0,05$). Отмечена высокая корреляция между снижением концентрации фруктозы в эякуляте и длительностью ХП ($r = 0,96$, $p < 0,05$), между снижением концентрации фруктозы в эякуляте и снижением фруктолиза ($r = 0,94$, $p < 0,05$). ОЗС, снижение фруктозы в эякуляте со снижением его объема свидетельствуют о ЧОСП [2].

Также выявлено снижение ($18,34 \pm 1,27$ ммоль/мл) концентрации лимонной кислоты в эякуляте по сравнению с нормой ($23,42 \pm 1,83$ ммоль/мл, $p < 0,05$). Выявлена высокая корреляция между концентрацией лимонной кислоты в эякуляте и длительностью ХП: чем длительнее течение ХП, тем более снижена концентрация лимонной кислоты в эякуляте ($r = 0,95$, $p < 0,05$). Снижение концентрации фруктозы и лимонной кислоты в эякуляте косвенно свидетельствует о наличии дегенеративных изменений в придаточных половых железах и гипоандрогении у больных ХП с инфертильностью [1].

ЛДГ-Х у больных повышена в 1,3 раза ($0,76 \pm 0,09$ ммоль/мл) по сравнению со здоровыми ($0,57 \pm 0,06$ ммоль/мл, $p < 0,05$). Отношение активности ЛДГ-Х к концентрации сперматозоидов составляет индекс функции герминативного эпителия (ИФГЭ). У больных ИФГЭ повышен в 2 раза ($3,12 \pm 0,13$) по сравнению со здоровыми ($1,57 \pm 0,09$, $p < 0,05$), что свидетельствует о функциональной блокаде процесса спермиогенеза. Повышение концентрации ЛДГ-Х было отмечено у больных, имеющих локальные изменения в шейке и хвосте сперматозоидов ($r = 0,79$, $p < 0,05$). Активность

Морфологические формы сперматозоидов (в %) у больных хроническим простатитом, оцененные с помощью методики строгой морфологии ($M \pm m$)

Показатель	Больные ХП	Контрольная группа
Морфологически нормальные сперматозоиды	18,6±1,4**	25,7±1,5
Лёгкая форма патологии головки сперматозоидов	8,9±0,7**	13,6±1,1
Сперматозоиды с неполным развитием акросомы	16,9±1,3	13,5±1,3
Сперматозоиды с полным отсутствием акросомы	4,4±0,4	3,8±0,6
Сперматозоиды с аномалиями формы ядра	14,3±1,8	15,1±0,2
Сперматозоиды с патологией шейки	5,7±0,4	5,5±0,3
Сперматозоиды с аномалиями хвоста	26,2±1,9**	15,6±1,7
Сперматозоиды с закрученным хвостом	22,3±2,8**	10,4±1,5
Сперматозоиды с другими видами патологии хвоста	2,4±0,7*	4,2±0,6
Сперматозоиды с изменённым срединным телом	1,4±0,3*	2,4±0,3
Сперматозоиды с аномальными размерами головки	0,93±0,17*	1,8±0,3
Незрелые формы сперматозоидов	0,96±0,15*	3,4±0,4
Сперматозоиды с другими аномалиями	1,4±0,3*	2,3±0,2

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

ЛДГ-Х не коррелирует с процентом подвижности сперматозоидов, ДСС, РС.

Концентрация КФ в эякуляте у больных снижена в 1,3 раза ($9,34 \pm 1,17$ мкмоль/мл) по сравнению со здоровыми ($12,29 \pm 1,23$ мкмоль/мл, $p < 0,05$). Концентрации ЛДГ-Х и КФ в эякуляте имеют прямую обратную зависимость: при повышенных концентрациях ЛДГ-Х прямо пропорционально снижается концентрация КФ ($r = -0,81$, $p < 0,05$).

Биохимический анализ эякулята показал,

что у больных ХП по сравнению со здоровыми мужчинами отмечается снижение содержания фруктозы, лимонной кислоты, КФ при повышенном содержании ЛДГ-Х. Увеличение активности ЛДГ-Х свидетельствует об усилении анаэробного обмена в придаточных половых железах [1]. ЛДГ-Х – фермент, входящий в состав гликолитической цепи, участвует в обратном катализе превращения молочной кислоты в пировиноградную. Повышение активности ЛДГ-Х, по-видимому, является след-

ствием гипоксии тканей придаточных половых желез и возможных деструктивных изменений [1], связанных с повреждением гистогематического барьера и тканей придаточных половых желез, сопровождающегося выходом внутриклеточных ферментов из поврежденных клеток непосредственно в эякулят. Пониженная продукция фруктозы и КФ являются следствием гипоандрогенемии и дегенеративных изменений в придаточных половых железах у больных ХП.

Заключение

У 84,4% больных патологические состояния эякулята носили сочетанный характер. ХП влияет на строение сперматозоидов, кото-

рое выражается в увеличении числа сперматозоидов с патологией хвоста и уменьшении числа морфологически нормальных сперматозоидов. Концентрации АСАТ в крови и ЛДГ-Х в эякуляте были повышены в 1,3 и 1,3 раза соответственно по сравнению со здоровыми.

Фруктолиз, концентрации фруктозы, лимонной кислоты и КФ в эякуляте у больных снижены в 1,3, 1,2, 1,3 и 1,3 раза соответственно по сравнению со здоровыми. ИОС и ИПС были снижены в 1,8 и 2 раза соответственно, ИФГЭ повышен в 2 раза по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о функциональной блокаде спермиогенеза и снижении оплодотворяющей способности эякулята у больных ХП.

Литература:

1. Михайличенко В.В. Патогенез, клиника, диагностика и лечение копулятивных и репродуктивных расстройств у мужчин при конгестиях в мочеполовом венозном сплетении: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1996. 48 с.
2. Dohle G.R., van Rooijen J.H., Pierik F.H. et al. Subtotal obstruction of the male reproductive tract // Urol Res. 2003. Vol. 31. P. 22-24.
3. Rolf G., Kenkel S., Nieschlag F. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of intern in older patients // Andrologia. 2002. Vol. 34. P. 209-217.

4. Henkel R., Maass G., Bodeker R.H. et al. Sperm function and assisted reproduction technology // Reprod Med Biol. 2005. Vol. 4. P. 7-30.

5. Kruger T.F., Franken D.R. Atlas of human sperm morphology evaluation. London: Taylor and Francis, 2004. 256 p.

6. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 246 p.

7. Bjordahl L., Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message // Reprod Biomed Online. 2003. Vol. 7. P. 440-448.

Информация об авторах:

Терешин Анатолий Тимофеевич – ведущий научный сотрудник ФГБУ "Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ ПГНИИК ФМБА России), д.м.н., профессор; 357504 г. Пятигорск, бульвар Гагарина, 19. Пятигорская клиника ФГБУ ПГНИИК ФМБА России, Тел.: 8-988-8660752, дом. тел.33-8389; e-mail: elenasoboleva2005@yandex.ru

Сосновский Игорь Борисович – зав. урологическим отделением ГУЗ "Краевой клинический онкологический диспансер", г.Краснодар, к.м.н. Тел.: 8-918-4301174; e-mail: sosnovsky2005@yandex.ru

Ихаев Алимхан Бадрудинович – врач-уролог; отделение урологии Республиканской клинической больницы (г. Грозный). Тел.: 8-928-7390213, 8-963-5871654; e-mail: ikhaev-doc@mail.ru

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ГЛАВНОГО ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ПРОТОКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Д.В. Сазонов, А.И. Пастухов, В.Н. Лесняк, М.И. Семендяева

ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, Москва

Проблема лечения хронического панкреатита является актуальной, ставя больше вопросов, нежели давая ответов. Возможность выполнения дренирующих операций по поводу стриктуры панкреатического протока с развитием супрастенотической дилатации позволяет рассматривать этот метод как вариант выбора лечения хронического панкреатита, резистентного к консервативной терапии, и использовать его в комплексе лечебных мероприятий. В статье приводится описание клинического случая с использованием данной технологии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, эндоскопическое стентирование

CASE HISTORY OF ENDOSCOPIC STANTING IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

Sazonov D.V., Pastuhov A.I., Lesnyak V.N., Semendyaeva M.E.

The problem of chronic pancreatitis treatment is very relevant. It makes more questions than answers. In case of pancreatic duct stenosis with super stenosis dilatation the endoscopic stenting may be one of alternative methods in complex treatment of chronic pancreatitis. We describe the case history of using this technology.

Key words: chronic pancreatitis, endoscopic stenting.

За последние 30 лет отмечен двукратный рост численности больных острым и хроническим панкреатитом с первичной инвалидизацией в 15% случаев. Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) в странах Европы и США колеблется в интервале 11-23 случая на 100000 населения в год. В 2000 г. отмечено удвоение этого показателя, включая и тяжелые случаи хронического панкреатита (ХП). Заболеваемость ХП составляет 7-10, а распространенность – 27 случаев на 100 000 населения. В США частота выявления ХП достигает 10 на 100 тыс. населения, в Европе – 25 на 100 тыс. [1].

В России отмечается более интенсивный рост заболеваемости, достигая 27-50 случаев на 100 тыс. населения. Основными причинами развития ОП являются: желчнокаменная болезнь (30-50%) и злоупотребление алкоголем (20-30%), в целом составляя 80-90% всех ОП с пиком заболеваемости билиарнозависимым панкреатитом (БЗП) у женщин в возрасте 50-70 лет и алкогольным – у мужчин 30-40 лет [2].

Риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) у больных с ХП увеличивается с возрастом и длительностью заболевания. При 10-летнем анамнезе этот риск достигает 1,8%, а в случае длительного ХП (более 20 лет) – увеличивается до 4%.

Клиническую картину ХП составляет триада основных синдромов: болевой синдром, внешнесекреторная недостаточность и нарушение углеводного обмена в латентной форме или в форме панкреатогенного сахарного диабета [3].

Боль – ведущий и упорный синдром, встречается в 85% и с трудом поддается консервативной терапии в связи с необратимостью изменений в паренхиме и протоковой системе ПЖ. Боль является основной проблемой, приводя нередко к наркомании, кахексии и может служить прямым показанием к оперативному лечению [4]. Механизм боли у пациентов с ХП не вполне ясен, у части больных со стриктурами протоковой системы ПЖ возникновение боли обусловлено гипертензией в панкреати-

ческом протоке выше уровня сужения.

Билиарнозависимый ХП по данным большинства источников встречается редко, ввиду раннего проведения холецистэктомии; по другим данным, билиарнозависимый панкреатит встречается в 10-20% [5].

От 5 до 20 % всех случаев ОП составляет идиопатический ОП, причиной возникновения которого могут быть гиперлипидемия, гиперкальциемия, острые инфекции, медикаменты, инвазии. К сожалению, значительная часть пациентов с идиопатическим панкреатитом остается просто недообследованной. Нередкой причиной как ОП, так и ХП являются невыявленные микролиты желчи. Недостаточное техническое обеспечение, приводящее к невозможности выполнить компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ретроградную панкреатикохолангиографию, приводит к неполному обследованию пациентов и, как следствие – не позволяет выявить сужение или деформацию на уровне главного панкреатического протока или большого дуоденального сосочка 12-перстной кишки (БДС 12 п.к.). Эти пациенты попадают в группу идиопатического ХП [6].

В последние годы, в связи с более широким использованием генетического тестирования, наблюдается увеличение числа случаев наследственного ХП (2-5%). [7].

Для купирования болевого синдрома приоритетным считается использование анальгетиков и ингибиторов панкреатической секреции – аналогов соматотропного гормона. В комплекс лечебных мероприятий обычно включают ингибиторы протонной помпы с целью угнетения панкреатической секреции и тем самым – болевого синдрома. Имеются данные о целесообразности использования холинолитиков целенаправленного действия, таких как гиосцин, бутилбромид (Бускопан) в целях купирования болевого синдрома [8, 9]. Единого мнения на этот счет не существует, возможно ввиду отсутствия контролируемых исследований и в России, и за рубежом.

Существует мнение, что лекарственные средства с высоким содержанием ферментов, назначаемые для коррекции энзимной недостаточности ПЖ, способны не только подавлять панкреатическую секрецию, но и, снижая протоковую гипертензию, играют определенную роль в механизме купирования болевого синдрома [10].

По мнению Г. Ф. Коротько и соавт. [11], смысл назначения ферментных препаратов для анальгезии заключается в обратном торможении панкреатической секреции и протоковой гипертензии.

Таким образом, при отсутствии единого подхода к консервативной терапии, целесообразность оперативного лечения или эндоскопических манипуляций следует обсуждать и решать отдельно в каждом конкретном случае.

Приводим наше клиническое наблюдение.

У больной К., 30 лет, в 2007 г. среди полного здоровья впервые появились боли в верхней половине живота и многократная рвота. У пациентки отсутствовал алкогольный анамнез, наследственность по хроническому панкреатиту не отягощена. При сборе анамнеза исключен прием препаратов с панкреатотоксическим действием.

При обследовании в стационаре выявлен ОП – геморрагический панкреонекроз.

26.12.2007 г. перенесла холецистэктомию, аппендэктомию по поводу катарального аппендицита, дренирование и санацию брюшной полости. Стоит отметить, что при анализе медицинской документации указаний на наличие желчнокаменной болезни или патологии желчевыводящих путей не было.

С сентября 2008 г. пациентка отметила нарастающую слабость, прогрессирующую потерю массы тела (20 кг за 6 месяцев). Была в очередной раз госпитализирована, выявлены множественные псевдокисты головки поджелудочной железы со сдавлением вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки, инфильтративно-воспалительные изменения в забрюшинной клетчатке. Проведен курс рентгенотерапии (5 сеансов), химиотерапии с применением 5-фторурацила.

В декабре 2008 г. – обострение заболевания: прорыв псевдокисты поджелудочной железы, осложненный кровотечением в брюшную полость, оментобурсит. Больной произведена лапаротомия, рассечение спаек, дренирование брюшной полости и полости кисты.

В 2008 г. пациентка освидетельствована на II группу инвалидности.

В дальнейшем имелись неоднократные госпитализации в отделения хирургического и терапевтического профиля, где, несмотря на проводимую консервативную терапию, эффект от лечения был непродолжительным – сохранял-

ся стойкий болевой синдром, возникали осложнения заболевания.

20.06.2010 г. на фоне обострения ХП у пациентки развивается тромбоз воротной вены, который разрешен при проведении антикоагулянтной терапии.

В ноябре 2010 г. пациентка поступает в отделение гастроэнтерологии Клинической больницы №83 ФМБА России (ныне Федеральный Научно-Клинический Центр ФМБА России). С учетом вышеизложенного анамнеза заболевания перед лечащим врачом встал вопрос об этиологии ХП. Руководствуясь современными представлениями об этиологии ХП, был проведен ряд обследований, направленных на исключение:

- патологии двенадцатиперстной кишки (при проведении ЭГДС – хронический гастродуоденит, папиллит; проведена внутрижелудочная 24-х часовая рН-метрия – подтверждена эффективность проводимой антисекреторной терапии);

- патологии желчевыводящих путей (при проведении МРТ-панкреатохолангиографии выявлены МР-признаки ХП, МР-признаков билиарной гипертензии при настоящем исследовании не выявлено; по данным гепатохолецинтиграфии скорость поступления РФП в двенадцатиперстную кишку не нарушена, признаков билиарной гипертензии и дисфункции сфинктера Одди не получено);

- антифосфолипидного синдрома (у пациентки имелось бесплодие и наличие тромбоза воротной вены в анамнезе). Волчаночный антикоагулянт (ВА, Lupus anticoagulants, LA), антитела к фосфолипидам IgM/IgG (anti-Phospholipid antibodies) – отрицательные;

- аутоиммунного панкреатита – иммунный статус (развернутый) – без особенностей; ANA, антитела к тканевому антигену поджелудочной железы – отрицательные.

Компьютерная томография: Вирсунгов проток не расширен. Поджелудочная железа не увеличена: головка–19 мм, тело–15 мм, хвост–17 мм. Структура железы обычная, ткань довольно однородная, контуры железы неровные, местами нечеткие за счет выраженного спаечного процесса в парапанкреатической клетчатке, с осумкованными скоплениями жидкости в проекции хвоста поджелудочной железы, размерами до 11 мм, и в области головки и тела – единичные, более мелкие, до 5 мм максимум. Холедох в интрапанкреатической части размером до 5 мм.

Магнитнорезонансная томография: Вирсунгов проток прослеживается фрагментарно, имеет неравномерный диаметр. Головка и хвост поджелудочной железы четко не дифференцируются. В теле поджелудочной железы определяются включения жидкостного МР-сигнала – вероятнее всего, кистозные изменения.

С целью морфологической верификации диагноза пациентке проведена пункция хвоста поджелудочной железы под контролем УЗИ (выбор места биопсии был обусловлен малыми размерами головки поджелудочной железы и высоким риском осложнений при ее пункции). К сожалению, результаты пункции оказались неинформативными.

По итогам обследования выставлен диагноз: идиопатический панкреатит.

Следующим этапом диагностики стала эндоскопическая ультрасонография – выявлено сужение главного панкреатического протока. Найденные изменения косвенно подтверждали наличие внутрипротоковой гипертензии, которая и являлась причиной болевого синдрома.

Учитывая тяжелое течение заболевания, частые обострения панкреатита и отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения, было принято решение о проведении ЭРХПГ и стентирования главного панкреатического протока.

15.11.2010 г. выполнена эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография: Вирсунгов проток в области тела расширен до 3,5 мм, ацинарные протоки не контрастируются. В области головки поджелудочной железы проток извит, деформирован, сужен от 1 до 2 мм. Выполнено эндопротезирование, стент 5Fr – 7см, Wilsopn-Cook. (рис.).

23.12.2010 г. проведено репротезирование главного панкреатического протока стентом большего диаметра (7Fr – 7см). Через четыре месяца (04.2011) выполнено извлечение стента из панкреатического протока. Послеоперационный период протекал без осложнений.

За двухлетний период наблюдения нами отмечено снижение абдоминального болевого, диспептического синдрома, масса тела увеличилась на 20 кг.

Обсуждение. Стриктуры панкреатического протока могут быть результатом осложнения калькулезного панкреатита или результатом острого воспалительного процесса вокруг панкреатического протока. Формирование стриктуры панкреатического протока вызывает боле-

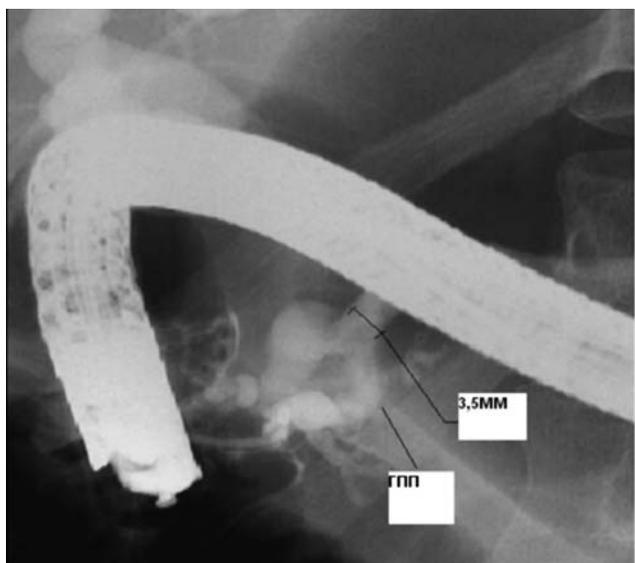


Рис. 1. Эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография. Расширение главного панкреатического протока (ГПП) до 3,5 мм

вой синдром, повторные атаки ОП и экзокринную недостаточность. В дальнейшем это может сопровождаться образованием камней, псевдокист и опухолевым поражением ПЖ [12].

Эндоскопическое лечение ХП, ассоциированного со стриктурой панкреатического протока, рассматривается как вариант выбора у пациентов с непрекращающимися болями в животе и с признаками расширения протоков, а также без них. Техника установки стента в панкреатический проток аналогична таковой при эндопротезировании желчных протоков. Первоначально выполняется вирсунгография, затем – зондирование протока ПЖ струной-проводником. Оптимальным для этого считаются струны-проводники с гидрофильным покрытием. Панкреатический стент имеет сходную с билиарным стентом конструкцию; для лучшего оттока секрета ПЖ на всем протяжении стент перфорирован.

Важным моментом является подбор диаметра стента, который должен соответствовать диаметру протока и не должен превышать его размер или быть изначально меньшим. Обычно для эндопротезирования главного панкреатического протока используют эндопротезы диаметром от 3Fr до 5Fr. Вместе с тем, стенты большего диаметра – 7Fr и 10Fr – используются при длительно текущих панкреатитах, ассоциированных с выраженной дилатацией панкреатического протока. Таким образом, протяженность стриктуры, удаленность ее от устья

главного панкреатического протока и степень дилатации определяют выбор размера стента.

Пациенты с дистальным расположением стриктуры и наличием супрастенотического расширения являются приоритетными кандидатами для проведения эндопротезирования. Перед установкой стента во время проведения исследования выполняются эндоскопическая папиллосфинктеротомия, вирсунготомия, извлечение панкреатических конкрементов, дилатация зоны стриктуры [13]. Дилатация проводится бужами калибром от 3Fr до 7 Fr, а также дилатационными баллонными катетерами, для раздувания которых используется воздух или контраст. Катетеры имеют рентгеноконтрастную градуировку, выполнены из рентгеноконтрастных материалов, что позволяет оценить эффективность проводимой манипуляции.

В настоящее время нет единого мнения о сроках установки стента в главный панкреатическом протоке. В большинстве исследований, посвященных краткосрочной терапии с использованием панкреатических стентов, сообщается об имплантации стентов на срок от 2 до 4 недель. В то же время, встречаются сообщения о возможности более длительного протезирования главного панкреатического протока – до нескольких месяцев. В случае возобновления болей и/или нарастания гипертензии главного панкреатического протока, стент удаляется или выполняется повторное эндопротезирование. Критериями успешности процедуры считается снижение уровня интенсивности болей и дискомфорта в животе после извлечения стента по сравнению с их первоначальным уровнем. В этом случае констатируется адекватная дилатация стриктуры и восстановление дренажной функции главного панкреатического протока.

В целом, по данным литературы, результаты эндоскопического стентирования протоков поджелудочной железы обнадеживают. Так, успешность исследования варьирует от 72 до 99% случаев, снижение боли отмечено у 75-94% пациентов, а стойкий клинический эффект при длительном наблюдении – у 51%-81% больных (таб.).

В исследовании Cremer с соавт. [14], у 75 пациентов с ХП и стриктурой главного панкреатического протока использованы эндопротезы диаметром 10 Fr. Наблюдение составило более 3 лет, большинство пациентов отметило улучшение общего самочувствия, а 50% – полное исчезновение патологических симптомов. По-

ложительная динамика исчезновения симптомов сопровождалась уменьшением диаметра зоны дилатации главного панкреатического протока. В проспективном исследовании Ponchon с соавт. [15], в котором участвовало 23 пациента, исчезновение симптомов после удаления стента и уменьшение диаметра расширенного главного панкреатического протока в супрастенотической зоне более, чем на 2 мм было предвестником снижения интенсивности болевого синдрома после выполнения эндопротезирования. Binmoeller с соавт. [16], провел аналогичное исследование 93 пациентов с ХП и стриктурой главного панкреатического протока, которым было выполнено эндопротезирование. Более 2/3 исследуемых отметили полное или частичное уменьшение симптомов.

Впоследствии у большинства из них наблюдалось сужение расширенного главного панкреатического протока после выполненного эндопротезирования.

Наиболее часто для эндопротезирования ГПП используют пластиковые эндопротезы. В пилотном исследовании Cremer с соавт. применены саморасширяющиеся металлические стенты, после установки которых отмечено быстрое уменьшение диаметра расширенного ГПП, снижение болевого синдрома [17]. Несмотря на отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде, впоследствии в этой группе отмечена окклюзия стента гиперплазированной слизистой оболочкой. До настоящего времени место металлических саморасширяющихся стентов при лечении ХП не определено.

Панкреатическое стентирование имеет определенные риски. Осложнения, связанные с проведением этого метода лечения, включают:

острый панкреатит, инфицирование поджелудочной железы, формирование псевдокист, повреждение протока, развитие калькулезного панкреатита, миграцию стента [18, 19]. Частота окклюзии панкреатического стента сравнима с таковой при билиарном эндопротезировании [20]. Однако в большинстве случаев обтурация стента не сопровождается выраженной клинической картиной, поскольку панкреатический секрет имеет меньший дебет, нежели желчь, и просачивается параллельно стенке стента в 12-перстную кишку.

Заключение: лечение хронического панкреатита остается актуальной проблемой гастроэнтерологии. Для установления патологии протоковой системы поджелудочной железы требуются современные методы лучевой и эндоскопической диагностики, включающие весь спектр исследований: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография. Использование этих методов позволяет выявить «незаметные» стриктуры и супрастенотические зоны дилатации главного панкреатического протока, что, в свою очередь, ставит перед клиницистом вопрос о необходимости выполнения декомпрессии. Эндоскопическое протезирование позволяет восстановить отток панкреатического секрета, тем самым снизив ацинарное давление в поджелудочной железе, и достигнуть в комплексе проводимой терапии уменьшения изнурительных синдромов заболевания, ведущих к инвалидизации. Клинический эффект описанного комплексного решения привлекает своей малоинвазивностью, но, тем не менее, требует дальнейшего изучения возможных сроков

Таблица

Результаты эндоскопического стентирования главного панкреатического протока при хроническом панкреатите

Автор	Число пациентов	Техническая успешность	Уменьшение жалоб	Среднее время стояния стента, (мес)
Cremer, et al.	76	75	41	37
Ponchon, et al.	28	23	12	26
Smits, et al.	51	49	40	34
Binmoeller, et al.	93	84	61	39
Всего:	248	(231) 93%	154(62%)	

эндопротезирования, изменений, происходящих в ПЖ. Выполнение подобных вмешательств накладывает значительные требования на уровень лечебного учреждения, требует развитой гастроэнтерологической, хирургической службы и хорошо оснащенной службы лучевой, ультразвуковой, эндоскопической диагностики, которые могут своевременно реагировать и проводить диагностику на всех этапах лечебного процесса. Полноценный спектр неинвазивной

диагностики сокращает до минимума проведение неоправданных эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке 12 п.к., риск осложнений при проведении которых, как известно, достаточно высок.

Лечение пациентов с представленной патологией имеет тернистый путь, успешное прохождение которого возможно только при тесном сотрудничестве клиницистов и врачей диагностических служб.

Литература:

1. Conwell DL, Banks PA. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; Sep; 24(5):586-90. Review.
2. Пальцев А.И. Болевой синдром в клинике хронического панкреатита // Медицинский междисциплинарный научно-практический журнал "БОЛЬ и ее лечение". 2000. № 12. http://www.painstudy.ru/mats/pabdo/xronich_pankreatit.htm
3. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.:Медцина. 2005. 504 с.
4. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуrowsкая Т.С. и др. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите. *Фарматека.* 2007; №13. 29-34.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению/ Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008. № 3. С. 12-14.
6. Kinney TP, Freeman ML. Approach to acute, recurrent, and chronic pancreatitis. *Minn Med.* 2008 Jun; 91(6):29-33. Review.
7. Dominguez-Munoz J.E. Clinical Pancreatology: For Practising Gastroenterologists and Surgeons. Blackwell Pub. 2007.
8. Ihse I, Andersson R, Axelson J. Pancreatic pain: is there a medical alternative to surgery? *Digestion.* 1993;54 Suppl 2:30-4. Review.
9. Mossher I. Is There a Place for Pancreatic Enzymes in the Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis? *Digestion.* 1993; 54 (Suppl.2): 35-39.
10. Lankisch PG, Bucher M., Mossner J., et al. A primer of Pancreatitis. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997.
11. Коротко Г.Ф. Секрета поджелудочной железы. М.: Триада X. 2002. 224 с.
12. Smits ME, Rauws EA, Tytgat GNJ, et al: Endoscopy treatment of pancreatic stones in patient with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1996.43:556-560.
13. Kozarek R.A., Ball T.J., Patterson D.J. et al. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: indications, technic, and analysis of result. *Gastrointest. Endosc.* 1994 V.40:592-598.
14. Cremer M, Deviere J, Delhae M, et al: Stenting in severe chronic pancreatitis: Results of medium -term follow-up in 76 patients. *Endoscopy.* 1991.23:171-176.
15. Ponchon T, Bory R.M. et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: Results of standardized protocol. *Gastrointest Endosc.* 1995.42: 452-456.
16. Binmoeller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicki J, Soehendra N. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy.* 1995 Nov; 27(9): 638-44.
17. Cremer M., Surge B., Delhoye M., et al. Expandable pancreatic metal stents (Wallstent) for chronic pancreatitis: First world series [abstract]. *Gastroenterology.* 1990.98:215.
18. Smits M.E., Badiga S.M., Rauws A.J., et al. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis: *gastrointest.Endosc.* 1995. 42:461-467.
19. Siegel J., Veerappan A. Endoscopy management of pancreatic disorders; Potential risk of pancreatic prosthesis. *Endoscopy.* 1991.23:177-180.
20. Smit M.T., Sherman S., Ikenberry S.O., et al. Alterations in pancreatic duct morphology following polyethylene pancreatic duct stenting. *Gastrointest Endosc.* 1996. 44: 268-275.

Информация об авторах:

Сазонов Дмитрий Валерьевич – зав. отделением эндоскопии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-65-21, e-mail: endo83kb@mail.ru

Пастухов Алексей Иванович – врач-гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-61-91

Лесняк Виктор Николаевич – заведующий рентгеновским отделением с кабинетами МРТ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-63-91, e-mail: LESNYAK_KB83@mail.ru

Семендяева Маргарита Иезекилевна – главный гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел.: (495)344-57-93.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.А. Верхотин, Р.С. Сайковский, В.Н. Лесняк

ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий" ФМБА России, Москва

Приведен литературный обзор по проблеме смешанного заболевания соединительной ткани на основании современных международных источников, а также дано описание клинического случая этой редкой нозологии, наблюдавшейся в отделении ревматологии ФНКЦ ФМБА России.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания соединительной ткани, смешанное заболевание соединительной ткани

CASE HISTORY OF MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Verkhotin A., Saykovskiy R., Lesnyak V.

The literary review on mixed connective tissue disease is given according to modern international data. The case history of this pathology is described. The case has been observed in the rheumatological department of the Federal Research Clinical Center FMBA of Russia.

Key words: autoimmune connective tissue disease, mixed connective tissue disease

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, mixed connective tissue disease, MCTD) впервые было описано Шарпом (Sharp) и соавт. в 1972 г. у группы пациентов с сочетанием признаков системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ) и наличием характерных антител к рибонуклеопротеину (анти-РНП) [1, 2].

В последние годы это заболевание было изучено более полно. Диагноз устанавливается при наличии следующих основных клинических и лабораторных критериев: феномен Рейно, поражение суставов кистей, артриты/артралгии, акросклероз (склеродермическое поражение дистальных отделов конечностей), признаки полимиозита, повышенный уровень анти-РНП антител и др. Определение антител к комплексу РНП является основным лабораторным критерием СЗСТ, однако могут выявляться и другие аутоантитела [3, 4].

Патогенез заболевания до конца не выяснен. СЗСТ считается аутоиммунным заболеванием у предрасположенных лиц с экспрессией специфических HLA-антигенов HLA-DR4, HLA-DQB1. Частота определения этих антигенов у

пациентов с СЗСТ составляет около 52% [4, 5, 6].

Эпидемиологические сведения об этом заболевании весьма скудны. К настоящему времени имеются данные норвежского эпидемиологического исследования взрослых пациентов с СЗСТ за 1996-2005 гг., согласно которым заболеваемость равна 2,1 случая на миллион населения в год. Женщины в 3,3 раза чаще страдают СЗСТ, средний возраст пациентов 37,9 лет, хотя болезнь может начинаться в любом возрасте. Также известно, что при дебюте СЗСТ в детстве (в среднем – в 10,7 лет) прогноз значительно хуже, в связи с большей частотой тяжелого поражения сердца и почек. Также для детского варианта болезни, в отличие от взрослого, характерно развитие тяжелой СЗСТ-ассоциированной тромбоцитопении [5, 6].

Данных российской статистики по данному заболеванию на сегодня нет.

Прогноз для пациентов с СЗСТ в целом лучше, чем при СКВ, ССД и ДМ/ПМ. Около 4% пациентов погибают обычно в результате тяжелого течения легочной гипертензии, нефрита, миокардита или распространенного васкулита [7, 8, 9, 10].

Клиническая картина

Заболевание манифестирует характерными признаками СКВ, ССД и ПМ. Типичными проявлениями СКВ при СЗСТ являются полиартрит, серозиты, лимфаденопатия, эритема лица по типу «бабочки», лейкопения/тромбоцитопения [1, 4, 9]. Проявлениями ССД являются синдром Рейно (наиболее частый и ранний признак), склеродактилия (уже на ранних стадиях болезни наблюдаются характерные склеродермические изменения при капилляроскопии ногтевого ложа), поражение легких (интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз), легочная гипертензия, гипотония пищевода [9, 11, 12-15]. Клиника ДМ/ПМ включает в себя проксимальную мышечную слабость, миалгии, повышение активности КФК, признаки первичного мышечного поражения при игольчатой электромиографии [2, 4, 12].

При этом существуют особо характерные, обязательные симптомы СЗСТ:

1. Отек кистей («сосискообразные» пальцы): встречается практически у всех больных, но выраженной плотности отека и индурации кожи, как при ССД, не отмечается.

2. Синдром Рейно: обычно нерезко выраженный, но иногда тяжелый, с развитием дистальных некрозов.

3. Антитела к рибонуклеопротейду (анти-U1-RNP): специфические антитела к нуклеарному фактору, чувствительному к рибонуклеазам [1, 2, 3, 12]. В прогностическом отношении наибольшее значение имеют поражения внутренних органов.

Частота поражения легких при СЗСТ у разных авторов варьирует от 20 до 85% [13, 14, 16, 17, 18]. Легочные проявления включают экссудативный плеврит, интерстициальное заболевание легких, легочную гипертензию, легочный васкулит и др. [15, 18, 19]. Наиболее характерно для СЗСТ интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) с развитием легочной гипертензии и прогрессирующего легочного фиброза [20]. У ряда больных поражение легких доминирует в клинической картине заболевания, которое чаще всего проявляется одышкой при физической нагрузке [20]. В ряде случаев легочная гипертензия, связанная с пролиферативными изменениями сосудов, достигает значительной степени, хотя развивается обычно исподволь. Проведенные недавно исследования показали, что у больных, у которых позже разовьется легочная гипертензия,

уже в начале болезни отмечаются выраженные изменения капилляров (по данным микроскопии ногтевого ложа), характерные для прогрессирующей ССД [18, 21]. При биопсии легких выявляются главным образом пролиферация интимы и гипертрофия средней оболочки артерий, иногда настолько выраженные, что приводят к облитерации просвета [22, 23]. Как уже указывалось выше, ИЗЛ и легочная гипертензия являются факторами негативного прогноза. Около четверти летальных исходов, связанных с осложнениями СЗСТ, приходится на эту патологию [21].

Поражение почек встречается редко, в 5% случаев [21]. Однако развитие нефрита также определяет неблагоприятный прогноз. Наряду с миокардитом, легочной гипертензией и распространенным васкулитом, нефрит является одной из причин смерти пациентов с СЗСТ [21-23]. По данным различных авторов, наблюдавших в течение нескольких лет пациентов с поражением почек на фоне СЗСТ, наиболее часто встречаются следующие гистологические типы нефропатии: мембранозный (самый частый), мезангиальный, склерозирующий и смешанный [21]. Отмечается также, что в 2/3 случаев адекватная глюкокортикостероидная терапия приводит к полному купированию проявлений нефропатии, либо значительному уменьшению их выраженности. В среднем, у 6% пациентов нефропатия приводит к терминальной хронической почечной недостаточности и потребности в программном гемодиализе [7, 24].

Поражение нервной системы встречается редко. Описаны случаи асептического менингита, нейропатии тройничного нерва, психоза как неврологических проявлений СЗСТ. Также существуют наблюдения неврологических расстройств как единственных симптомов в дебюте СЗСТ [22-27].

Частота поражений сердечно-сосудистой системы, по данным разных авторов, варьирует от 11 до 85% [17-20]. Чаще всего они клинически незначимы. Могут встречаться перикардит, миокардит, нарушения проводимости сердца, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка [28]. Описаны также случаи поражения проводящей системы сердца с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма. В данных наблюдениях при аутопсии выявлялась гистологическая картина воспалительного поражения сосудов сердца [19, 20].

В литературе имеются единичные сообщения о развитии перикардита и плеврита у пациентов с СЗСТ в дебюте заболевания с последующим развитием полной клинической картины, позволяющей заподозрить аутоиммунное поражение [20].

Диагностика

Клинический анализ крови часто обнаруживает анемию, тромбоцитопению, лейкопению, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

В биохимическом анализе крови, особенно при клинически значимом поражении мышц и кожи, часто выявляется повышение активности общей креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ); повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) может свидетельствовать о вовлечении миокарда.

При поражении почек в биохимическом анализе крови выявляется повышение креатинина, мочевины, снижение общего белка и альбумина, в анализе мочи может наблюдаться протеинурия, микрогематурия.

В иммунологическом обследовании наиболее важная роль принадлежит определению антител анти U1-RNP (антитела класса IgG к рибонуклеопротиду U1), которые практически всегда обнаруживаются при СЗСТ и являются основными серологическими маркерами этой патологии. Также имеет значение обнаружение антинуклеарного фактора (АНФ Нер-2), антител к двуспиральной ДНК, антитела к Sm-антигену, La/SS-B-антигенам – маркеры СКВ, антитела Scl-70 – маркеры ССД и др. [1, 2, 9, 13].

Вовлеченность легких изредка выявляется при скрининговом рентгеновском исследовании, однако основное значение имеет компьютерная томография органов грудной клетки, которая обнаруживает признаки интерстициального поражения легких [25].

Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет важное значение с точки зрения выявления легочной гипертензии, перикардита, нарушения сократительной функции миокарда [19, 20].

При признаках ССД важное значение приобретают рентгеноскопия пищевода с сульфатом бария с целью диагностики гипотонии или атонии пищевода, а также капилляроскопия ногтевого ложа, позволяющая выявить изменения капиллярной сети, характерные для ССД [10, 11].

Игольчатая электромиография выявляет первичное мышечное поражение, которое необходимо верифицировать морфологически с помощью биопсии кожно-мышечного лоскута [18, 29].

К настоящему времени предложен ряд диагностических критериев СЗСТ, наиболее признанными из которых являются критерии Alarcon-Segovia (1995), базирующиеся на сочетании характерных клинических и серологического маркеров [12]:

1. Серологический маркер: положительные тесты на анти-RNP U1.

2. Клинические критерии: а) припухание кистей; б) синовит; в) миозит; г) феномен Рейно; д) акросклероз.

Диагноз устанавливается при наличии одного серологического и, как минимум, 3 клинических критериев, однако при этом сочетание припухания кистей, феномена Рейно и акросклероза требует наличия еще хотя бы одного критерия. Чувствительность критериев Alarcon-Segovia – 63%, специфичность – 86%.

Также существуют диагностические критерии Kusunoki [2]:

Общие симптомы: 1. Феномен Рейно; 2. Припухание пальцев кистей; 3. Наличие антител к RNP U1; 4. «Смешанные» проявления:

А. СКВ: полиартрит, серозиты, лимфаденопатия, эритема лица, лейкопения/тромбоцитопения.

В. ССД: склеродактилия, легочный фиброз, гипотония пищевода.

С. Полимиозит: проксимальная мышечная слабость, повышение активности КФК, признаки первичного мышечного поражения при ЭМГ [29, 30].

Для установления диагноза необходим как минимум один общий симптом в сочетании с наличием антител к RNP и один или более симптомов из как минимум двух групп категорий А, В и С [32-35].

Лечение СЗСТ проводится по общим принципам патогенетического лечения аутоиммунных заболеваний – подавление патологического аутоиммунного процесса [6]. Из немедикаментозных принципов важнейшим является избегание воздействия холода, прежде всего – на кисти и стопы – с целью уменьшения вазоспазма артериол и трофических нарушений дистальных отделов конечностей [3]. Из медикаментозных принципов наиболее важными являются адекватная глюкокортикостероидная

(ГКС) и иммунодепрессивная терапия [4, 20]:

1. ГКС: обычно эффективны малые и средние дозы, но в более тяжелых случаях назначаются до 1 мг/кг преднизолона;

2. Иммунодепрессанты показаны при клинически значимом поражении легких и почек (циклофосфан 1000 мг/мес.), кожи (аминохинолины);

3. При выраженном синдроме Рейно показана вазоактивная терапия: блокаторы кальциевых каналов (группа нифедипина), пентоксифиллин, дипиридамола.

Приводим описание клинического случая на примере пациента, находившегося на обследовании и лечении в отделении ревматологии Клинической больницы №83 ФМБА России (реорганизована в Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России) в августе-сентябре 2011 г. Пациент Д., 51 г., поступил в отделение с жалобами на боли и ограничение объема движений в плечевых суставах, утреннюю скованность в кистях, ограничение их функции, приступообразное изменение окраски кожи пальцев кистей; боли в лучезапястных суставах; лихорадку до 37,5°C в течение последних 2 мес.; снижение массы тела на 6 кг за последние 6 мес. Из анамнеза известно, что в январе 2011 г. впервые отметил боли в плечевых суставах, ограничение подвижности в них. Появление этих симптомов пациент связывает с избыточной физической нагрузкой. Амбулаторно наблюдался с февраля 2011 г. с диагнозом остеохондроз шейного отдела позвоночника, остеоартроз. В мае 2011 г., во время отдыха в Греции был эпизод гиперинсоляции, после которого впервые возникли боли в лучезапястных суставах, скованность в кистях, онемение мышц голени, слабость в мышцах бедер, повышение температуры тела до 37,5°C. В биохимическом анализе крови от 01.08.2011 выявлено увеличение активности КФК до 1668 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л, АСТ – 104 Ед/л. В течение последнего месяца (с июля 2011 г.) пациент отмечал приступообразное изменение окраски кожи кистей до синеватой при контакте с холодом, однако не придавал данному симптому большого внимания в связи с нерезкой выраженностью. При объективном исследовании: температура тела 37,5°C, дигитальный капиллярит. Органы дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудоч-

но-кишечного тракта, мочевыделительной системы без клинически значимых отклонений от нормы. Умеренная болезненность при пальпации паравerteбральных точек шейного, грудного отделов позвоночника, амиотрофии дельтовидных, двуглавых мышц плечей. Ограничение отведений в плечевых суставах. Незначительная проксимальная мышечная слабость в мышцах плечевого пояса. Двухфазный синдром Рейно. Ограничение функции кистей на 20%. При лабораторном обследовании выявлено следующее:

Клинический анализ крови: гемоглобин 114 г/л; лейкоциты $5,7 \times 10^9$ /л; относительная эозинофилия до 16% (поллиноз в анамнезе); СОЭ – 16 мм/ч. Клинический анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: КФК – 2211 Ед/л; АСТ – 220 Ед/л; АЛТ – 100 Ед/л; мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, белковые фракции, билирубина и его фракции в норме. С-реактивный белок – 5,4 мг/л. Ревматоидный фактор (РФ) сыворотки крови – 74,31 МЕ/мл (норма до 50 МЕ/мл). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) отрицательны (как маркер ревматоидного артрита, учитывая поражение кистей, серопозитивность по РФ). Антитела к нативной ДНК (а/ДНК) отрицательны (как маркер СКВ). Криоглобулины, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) в норме. Иммунологическое обследование (полуколичественный метод): антитела к рибонуклеопротеиду (а/RNP)+++; антитела к Sm-антигену (а/Sm) +/- . Серологические маркеры онкологических заболеваний, миелограмма костного мозга, обследование на паразитарные инвазии патологии не выявили. При серологических количественных исследованиях крови данного пациента выявлены следующие показатели: а/РНП более 200 Ед/л (норма до 5,0 Ед/л); антитела к антигену склеродермии-70 (а/Scl-70) (маркер ССД) отрицательны; антитела к центромере В (а/Centr В) (маркер лимитированной ССД, первичного билиарного цирроза) отрицательны; а/ДНК отрицательны; антитела к антигену Jo-1 (а/Jo-1) (маркер ПМ) отрицательны; АНФ Нер-2 (антинуклеарные антитела иммунофлюоресцентным методом) 1/1280 (высокий титр) гомогенного и крапчатого свечения (крапчатый тип свечения характерен для СЗСТ).

Инструментальные исследования выявили следующее. Компьютерная томография (КТ)

органов грудной клетки: двусторонние интерстициальные изменения в легких («матовое стекло», утолщение междольковых перегородок) (рис. 1а, б).

Диффузионный тест: снижение диффузионной способности легкой степени тяжести, снижение удельной диффузии, обусловленное изменением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, почек без клинически значимой патологии. ЭхоКГ: признаков легочной гипертензии не выявлено, фракция выброса (ФВ) 62%. Электромиография (ЭМГ) игольчатая: снижение длительности и амплитуды ПДЕ в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей – признаки первично-мышечного процесса. Электронейромиография (ЭНМГ) нервов верхних и нижних конечностей (срединных с обеих сторон, больше- и малоберцовых с обеих сторон): замедление проведения по корешкам на уровне С₆-С₈, L₅-S₁. Сенсорный блок на уровне карпального канала с обеих сторон. Нарушение проведения по моторным волокнам малоберцовых нервов по аксональному типу. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): множественные острые язвы луковицы 12-перстной кишки. Фиброколоноскопия (ФКС) без патологии. Капилляроскопия ногтевого ложа: поздний склеродермический

тип изменений. Биопсия кожно-мышечного лоскута и фасции (2 фрагмента из места наибольшей выраженности амиотрофии трапециевидной мышцы и четырехглавой мышцы бедра): 1. Умеренно плотная мелкоклеточная соединительная ткань с очагами жировой ткани с участками дистрофии, по ходу некоторых сосудов круглоклеточная неспецифическая воспалительная инфильтрация. 2. Волокнистая мелкоклеточная соединительная ткань и ткань скелетной мышцы, вокруг некоторых мелких сосудов слабо выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация.

По совокупности результатов обследования выявлены синдромы: синдром Рейно, поражение скелетной мускулатуры, интерстициальное поражение легких, артралгии, полинейропатия, иммунологические нарушения.

Таким образом, выявлено соответствие диагностическим критериям СЗСТ Alarcon-Segovia (1 иммунологический + 3 клинических критерия). На основании вышеуказанного был установлен диагноз: Смешанное заболевание соединительной ткани с поражением суставов (артралгии), скелетных мышц (миалгии, амиотрофии мышц плечевого пояса, миопатия по данным электромиографии, увеличение активности КФК до 3144 Ед/л), легких (интерстициальное заболевание легких), периферической

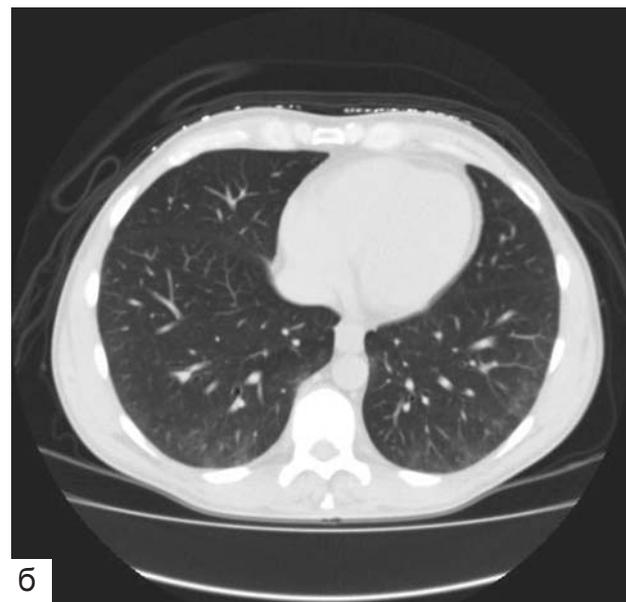
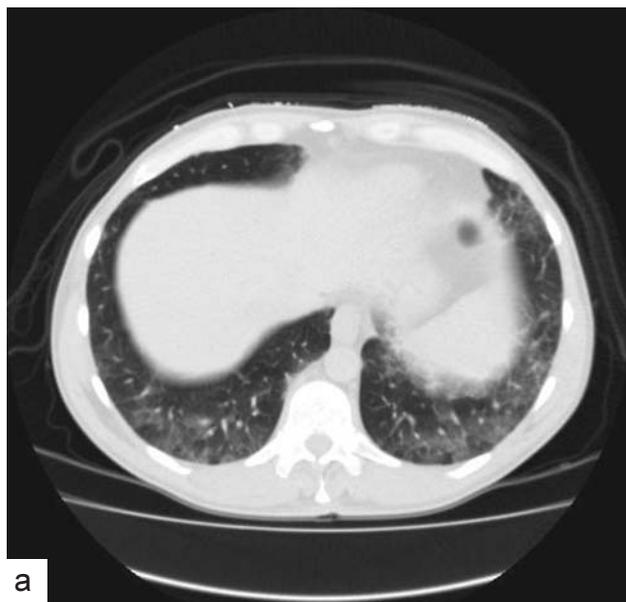


Рис 1.

КТ органов грудной клетки. Аксиальные срезы. В нижних отделах легких, в основном в базальных сегментах нижних долей, выявляются довольно обширные зоны пониженной воздушности по типу "матового стекла", на фоне которых видны умеренные интерстициальные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением междольковых и внутридольковых перегородок. Обращает внимание преимущественная вовлеченность в процесс кортикальных и субкортикальных отделов легких.

нервной системы (дистальная полинейропатия по данным электронейромиографии), сосудов микроциркуляторного русла (синдром Рейно, поздний склеродермический тип изменений при капилляроскопии ногтевого ложа), с иммунологическими нарушениями (а/RNP более 200 Ед/мл; АНФ Нер-2 1/1280 h+sp), впервые выявленное, активность 3. Сопутствующие заболевания: НПВП-гастропатия: острые множественные язвы от 0,3 до 1,0 см в луковице двенадцатиперстной кишки. Дорсопатия преимущественно шейного отдела позвоночника.

В соответствии с диагнозом и современными принципами лечения СЗСТ, а также учитывая сопутствующую патологию, было назначено лечение: метилпреднизолон 16 мг/сут. (после контрольной ЭГДС, которая выявила эпителизацию язв, доза увеличена до 40 мг/сут.); НПВП – мелоксикам 15 мг/сут. (отменен по результатам ЭГДС); тизанидин 4 мг/сут.; пентоксифиллин 100 мг внутривенно капельно №15; терапия НПВП-гастропатии: рабепразол 40 мг 2р/сут.; локальная ГКС-терапия: суспензия бетаметазон по 3,5 мг в карпальные каналы. При контрольном осмотре через 1 мес. клиническое улучшение в виде уменьшения проявлений синдрома Рейно, увеличения подвижности в плечевых суставах, однако сохранялось увеличение активности КФК до 3000 Ед/л. Учитывая клинически значимое поражение легких и наличие эпителизации язв, назначена терапия циклофосфа-

ном 800 мг/мес. – проведено две инфузии без нежелательных явлений. При контрольном осмотре через 2 мес. после выписки из отделения отмечено значительное уменьшение выраженности синдрома Рейно, дигитального капиллярита, уменьшение активности КФК до 700 Ед/л; общеклинический анализ крови и мочи без отклонений от нормы. Пациент продолжает амбулаторное лечение под наблюдением в нашей клинике. На фоне комплексной патогенетической терапии у него наблюдается выраженная положительная динамика по клиническим и лабораторным данным. Однако следует отметить, что диагноз был установлен спустя несколько месяцев после начала заболевания, вероятно, в связи с неспецифичностью симптомов и редкой встречаемостью данной нозологии, что обуславливает низкую информированность врачей первичного звена о принципах диагностики СЗСТ. Также, учитывая полиморфизм клинической картины и малую распространенность заболевания, особое значение в ведении пациентов с СЗСТ приобретает мультидисциплинарный подход и раннее адекватное обследование.

СЗСТ остается одной из малоизученных нозологических форм, однако в арсенале современного ревматолога имеются эффективные средства терапии, которые могут значительно уменьшить основные симптомы заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а также сохранить их трудоспособность.

Литература:

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52:148.
2. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J Rheumatol.* 1996; 23:2055.
3. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21:1037.
4. Bennett, RM. Overlap Syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, 8th Ed, Harris, ED (Ed), W. B. Saunders Co, Philadelphia 2009. p. 1381-99.
5. Greidinger EL, Hoffman RW. Autoantibodies in

the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31:437.

6. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol.* 2004; 14:367.

7. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum.* 1986; 16:135.

8. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, 7th Edition, Harris ED, et al. (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia. 2004. p. 1241-529.

9. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31:519.

10. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH et al.

Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation*. 1983; 68:1182.

11. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:465.

12. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol*. 1989; 16:328.

13. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30:429.

14. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30:429.

15. Haroon N, Nisha RS, Chandran V, Bharadwaj A. Pulmonary hypertension not a major feature of early mixed connective tissue disease: a prospective clinico-serological study. *J Postgrad Med*. 2005; 51:104.

16. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63:92.

17. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:451.

18. Végh J, Szilasi M, Soós G, et al. [Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease]. *Orv Hetil* 2005; 146:2435.

19. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*. 2002; 11:35.

20. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:313.

21. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2005; 14:708.

22. Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12:145.

23. Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue

diseases. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32:247.

24. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Reuter M, Gross WL. Pachymeningitis in mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1656.

25. Hajas A, Szodoray P, Barath S, et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *J Rheumatol*. 2009; 36:1930.

26. Bhinder S, Harbour K, Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease – a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:445.

27. Luostarinen L, Himanen SL, Pirttilä T, Molnar G. Mixed connective tissue disease associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28:328.

28. Lash AD, Wittman AL, Quismorio FP Jr. Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1986; 15:288.

29. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:509.

30. Greenberg SA, Amato AA. Inflammatory myopathy associated with mixed connective tissue disease and scleroderma renal crisis. *Muscle Nerve*. 2001; 24:1562.

31. Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, et al. Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2001; 40:1250.

32. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006; 15:132.

33. Ramos-Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernández-Ortiz J. Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1979; 22:43.

34. Vianna MA, Borges CT, Borba EF, et al. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:923.

35. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:656.

Информация об авторах:

Верхотин Артем Александрович – врач-ревматолог отделения ревматологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 395-64-07, e-mail: kerlar@yandex.ru

Сайковский Роман Станиславович – заведующий отделением ревматологии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-61-94, e-mail: rheumacenter@yandex.ru

Лесняк Виктор Николаевич – заведующий рентгенологическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующий кафедрой рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА России, заслуженный врач России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-64-98, (495) 396-31-40, (495) 395-63-91, e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.Л. Союстова, О.Ю. Поварова, Е.Э. Казанцева

ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, Москва

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – одно из редких нейроэндокринных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит нарушение регуляторных механизмов, контролирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. В статье приведены сведения о патогенезе, клинических проявлениях, современных методах топической диагностики и лечения. Дано описание собственного наблюдения БИК.

Ключевые слова: болезнь Иценко-Кушинга, синдром Иценко-Кушинга

CUSHING`S DISEASE. THE CASE HYSTORY

Sojustova E.L., Povarova O.Ju., Kazantseva E.E.

Cushing`s disease – one of rare neuroendocrine disorders which is based on adrenocorticotropin-hormone secreting pituitary adenoma. The article presents information about clinical manifestations, modern methods of topical diagnosis and treatment. The description of own clinical experience is given.

Key words: Cushing`s disease, Cushing`s syndrome

Болезнь Иценко-Кушинга представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное наличием опухоли гипофиза (кортикотропиномы) или гиперплазией аденоматозных клеток, секретирующих повышенное количество адренокортикотропного гормона (АКТГ), сочетающееся с повышенным порогом чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию глюкокортикоидов, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ, увеличению продукции кортизола корой надпочечников с развитием клинической картины гиперкортицизма и вторичной гиперплазией коры надпочечников [1].

Название болезнь получила по фамилии ученых, впервые описавших клиническую картину. В 1924 г. советский невропатолог Иценко Н.М. из Воронежа сообщил о двух больных с поражением межоточно-гипофизарной области. Американский хирург Гарвей Кушинг в 1932 г. описал клинический синдром под названием «гипофизарный базофилизм» [2].

Болезнь Иценко-Кушинга – относительно редкое заболевание, его частота составляет 1-2

случая в год на 1 млн населения. Болеют в основном женщины в возрасте 20-40 лет. БИК является тяжелым хроническим заболеванием, встречающимся преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, смертность от которого, при отсутствии своевременного и адекватного лечения, может превышать смертность в общей популяции. При БИК прогноз благоприятен при условии ранней диагностики и своевременно начатом лечении.

В настоящее время принята гипофизарная теория, согласно которой морфологическим и патогенетическим субстратом БИК является аденома гипофиза, в 90% случаев – микроаденома, значительно реже – макроаденома. Аденома представляет моноклональную опухоль, причиной образования которой является локальная мутация, приводящая к гиперплазии кортикотрофов. Наблюдается повышенный порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию кортизола, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Таким образом, несмотря на значительную

гиперпродукцию кортизола, последний не подавляет продукцию АКТГ, как это происходит в норме. Имеет место нарушение механизма отрицательной обратной связи секреции кортизола.

От болезни следует отличать синдром Иценко-Кушинга (СИК), когда гиперкортицизм обусловлен развитием кортизолпродуцирующей опухоли надпочечников (кортикостерома, злокачественная кортикостерома) или гиперплазией коры надпочечников, а также АКТГ-эктопированный синдром или синдром внегипофизарной продукции АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) опухолями различной локализации (легких, средостения, реже поджелудочной железы) [3].

Патогенез

В патогенезе патологических изменений лежит в первую очередь гиперпродукция кортизола. Последний в нефизиологических концентрациях оказывает катаболическое действие на белковые структуры большинства тканей (кости, мышцы, в том числе и миокард, кожа, внутренние органы), в которых постепенно развиваются выраженные дистрофические и атрофические изменения. Нарушения углеводного обмена заключаются в стойкой стимуляции глюконеогенеза и гликолиза в мышцах и печени, что приводит к гипергликемии (стероидный диабет). На жировой обмен избыток кортизола оказывает комплексное действие: на одних участках тела происходит избыточное отложение, а на других – атрофия жировой клетчатки, что объясняется разной чувствительностью отдельных жировых компартментов. Важным компонентом патогенеза являются электролитные изменения (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Следствием этих электролитных сдвигов является артериальная гипертензия и усугубление миопатии, в первую очередь кардиомиопатии, которая приводит к развитию сердечной недостаточности и аритмиям. Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов обуславливает склонность к инфекциям [3].

Патологическая анатомия

При БИК повреждения нередко локализируются в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса и приводят к диффузной или фокальной гиперплазии кортикотрофов и их гиперфункции. Это более чем в 50 %

случаев ведет к формированию микроаденом из АКТГ-продуцирующих клеток с полуавтономным характером функционирования. Основная масса аденом – смешанно-клеточные из базофилов и хромофобов, реже – хромофобноклеточные. Опухолевые хромофобы являются вариантом базофилов промежуточной доли гипофиза, специализирующейся на образовании АКТГ [2].

В клинической картине наблюдаются характерные симптомы:

- атрофия мышц передней брюшной стенки,
- гиперпигментация кожи,
- остеопороз, гипокалиемия,
- электролитно-стероидная миокардиодистрофия,
- артериальная гипертензия,
- стероидный сахарный диабет,
- кушингоидный тип ожирения.

Ожирение наблюдается у 90% больных. Жир откладывается диспластично (кушингоидный тип ожирения): на животе, груди, шее, лице (лунообразное лицо багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком – «матронизм») и спины («климактерический горбик»). На тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются.

Атрофия мышц особенно выражена и заметна на плечевом поясе и ногах. Типична атрофия ягодичных и бедренных мышц («скошенные ягодицы»). Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») приводит к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии живота.

Кожа истончена, имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками региональной потливости, шелушится. Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения – стрий. Стрии имеют багрово-красный или фиолетовый цвет, располагаются на коже живота, молочных желез, плеч, внутренней поверхности бедер; ширина их может достигать нескольких сантиметров. На коже определяются высыпания типа акне, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния.

Остеопороз является тяжелейшим осложнением, которое развивается у 90% пациентов. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными переломами.

Кардиомиопатия имеет смешанный генез. Ее развитию способствуют катаболические эффекты стероидов на миокард, электролитные сдвиги и артериальная гипертензия. Клинически она проявляется нарушением ритма сердца и сердечной недостаточностью, которая часто бывает непосредственной причиной смерти пациента.

Симптоматика со стороны нервной системы варьирует от заторможенности и депрессии до эйфории.

Стероидный сахарный диабет встречается у 20% пациентов; для него характерно легкое течение и компенсация на фоне диетотерапии и назначения таблетированных сахароснижающих препаратов.

В половой системе избыток секреции надпочечниковых андрогенов обуславливают у женщин развитие гирсутизма, аменореи [3, 4].

Диагностические исследования при БИК

1. Определение базального уровня кортизола и АКТГ.

2. Определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

3. Проведение малой дексаметазоновой пробы с 1 мг дексаметазона для определения эндогенной гиперпродукции кортизола. В норме и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, уровень кортизола снижается более чем в 2 раза.

4. Если при малой дексаметазоновой пробе не произошло должного подавления уровня кортизола, проводится большая дексаметазоновая проба с 8 мг дексаметазона. При БИК происходит снижение уровня кортизола более чем на 50% от исходного, при кортикостероме и эктапированном АКТГ-синдроме снижения уровня кортизола не происходит.

5. Топическая диагностика – проведение магнитно-резонансной томографии для выявления аденомы гипофиза, компьютерная томография надпочечников для диагностики гиперплазии надпочечников

6. Диагностика осложнений БИК – денситометрия позвоночника, гликемический профиль, уровень электролитов.

Своевременное распознавание и дифференциальная диагностика БИК затруднены из-за схожести симптоматики, характерной для других заболеваний, в результате пациенты получают специализированную помощь примерно

через 3-5 лет от начала явных проявлений заболевания.

Ожирение подросткового периода, часто в сочетании с бурным линейным ростом, нередко сопровождается такими симптомами как транзиторная артериальная гипертензия, розовые стрии. Однако отсутствие миопатии и других органических и костных изменений дает основание отвергнуть БИК. У взрослых БИК необходимо дифференцировать с симптомокомплексом, характеризующимся ожирением и стриями. В результате значительного увеличения массы тела у больных нарушается углеводный обмен, развивается артериальная гипертензия. В постановке диагноза решающее значение придается определению функции коры надпочечников. При ожирении у больных повышается суточная скорость секреции кортизола корой надпочечников в 1,5-2 раза, но отмечается нормальная реакция на малую пробу с дексаметазоном, что в совокупности с другими признаками исключает БИК. Гиперкортицизм при ожирении называют реактивным, так как при снижении массы тела функция надпочечников нормализуется. Алкогольный «псевдокушинг» развивается у пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем. Развивается ожирение по верхнему типу с отложением жира в области живота и щек, кожа лица приобретает красноватый оттенок, характерна миопатия, особенно мышц ног. Алкоголизму часто сопутствует сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия.

Появление нового поколения магнитно-резонансных компьютерных томографов, позволяет выявлять опухоли гипофиза на ранних этапах развития заболевания, а возможность облучения опухоли пучками тяжелых заряженных частиц (протонотерапия) и развитие микрохирургической техники существенно расширили перспективы лечения БИК. В 1984 году за внедрение в медицину методики облучения гипофиза узким пучком протонов группа физиков и заслуженный врач РФ, профессор Е.И. Марова были удостоены государственной премии [1]. Автор этой статьи был свидетелем данного события.

В ряде случаев при тяжелом течении БИК, когда пациенту показано проведение протонотерапии, производится односторонняя адrenaлэктомия, которая позволяет несколько уменьшить выраженность гиперкортицизма.

На сегодняшний день трансфеноидальный

метод нейрохирургической аденомэктомии считается патогенетическим, самостоятельным, с минимальным уровнем осложнений и смертности. При этом у 82-90% пациентов развивается быстрая ремиссия заболевания через 6 месяцев после операции. Прогностически благоприятным после аденомэктомии является развитие транзиторного гипокортицизма, который может сохраняться от нескольких месяцев до года.

Клинический случай

Больная С., 53 лет поступила в эндокринологическое отделение Клинической больницы № 83 ФМБА России (реорганизована в ФНКЦ ФМБА России) 13.09.2010 г. с жалобами на слабость, головную боль в затылочной области при перемене погоды, повышение артериального давления до 150/80 мм рт.ст., боль в области сердца, купирующуюся приемом валидола, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния на коже рук, шеи, живота, ног, избыточный вес, «лунообразный» овал лица, потемнение кожи в области лица, шеи, периодическую сухость во рту, боль в поясничном отделе позвоночника при физической нагрузке.

Из анамнеза: за последние 3 года, после прекращения менструации, заметно изменилась внешность больной: покраснело и округлилось лицо, похудели конечности, увеличился в объеме живот, возникла сухость кожи, на которой при малейшем надавливании появлялись синяки, поредели волосы на голове. Наблюдалась терапевтом в течение 3-х лет по поводу артериальной гипертензии. Указанные изменения внешности не беспокоили больную, так как она связывала их с возрастной перестройкой организма. Со слов больной, в ноябре 2009 г. в связи с респираторным заболеванием она обратилась к терапевту поликлиники; в анализе крови был выявлен повышенный уровень глюкозы; была госпитализирована в терапевтическое отделение по месту жительства в г. Одинцово, где впервые диагностирован сахарный диабет 2-го типа. При повторной госпитализации в августе 2010 г. была консультирована эндокринологом, который по совокупности характерных клинических симптомов рекомендовал провести обследование на предмет заболевания надпочечников в условиях эндокринологического отделения КБ № 83.

При поступлении: состояние больной удовлетворительное. В психическом статусе отме-

чаются элементы эйфории. Больная выглядит значительно старше своих лет, отмечается перераспределение подкожной жировой клетчатки, ее избыточное отложение в области лица, спины, в надключичных областях, на груди и животе. Лицо лунообразное, багрово-красного цвета – «матронизм» (рис. 1). Кожа сухая, «мраморная», истончена, множество геморрагий, гиперпигментация в области шеи и груди. Атрофия мышц рук, ног, ягодичных и бедренных мышц – «скошенные ягодичцы», мышц передней брюшной стенки – «лягушачий живот». Периферических отеков нет. В легких – везикулярное дыхание. Границы сердца расширены влево, тоны ритмичные. ЧСС – 80 в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Печень не пальпируется.



Рис. 1. Внешний вид больной до лечения

В анализе крови: Нв – 13,2 г %, лейкоциты – $11,0 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 11,0%, моноциты – 5,0%, эозинофилы – 0,3%, СОЭ – 22 мм/час.

Холестерин – 7,8 ммоль/л, билирубин – 14,2 мкмоль/л, АЛТ – 53 Ед/л, АСТ – 31 Ед/л, кальций ионизированный – 0,95 ммоль/л, калий – 2,71 ммоль/л/

Гликемический профиль: 8,7 - 7,4 - 8,3 - 5,4 ммоль/л.

Гормональный спектр: АКТГ крови – 388,00 пг/мл (норма: 7,90 - 66,10), кортизол крови – 1597,0 нмоль/л (норма: 150-660), суточная экскреция кортизола с мочой – 1020,0 мг/с (норма 32 - 243).

На МРТ головного мозга в 3-х проекциях в полости расширенного турецкого седла выявляется зона изоинтенсивности. Нижним краем опухоль проецируется в основную пазуху,

распространяется параселлярно, обрастая сонные артерии, больше справа и прорастает вверх и влево, отдавливая 3 желудочек вправо. Желудочки головного мозга симметричны, увеличены в объеме. Субарахноидальные ликворные пространства неравномерно расширены. Базальные цистерны симметричны, умеренно расширены. **Заключение:** МРТ картина эндо-инфра-пара-супраселлярная опухоль гипофиза (рис. 2)



Рис. 2. МРТ картина эндо-инфра-пара-супраселлярная опухоль гипофиза

Компьютерная томография надпочечников (КТ): надпочечники обычно расположены. Левый надпочечник "V"-образной формы. Контуры надпочечника четкие, структура однородная, плотность паренхимы около 25 ед.Н. Отмечается утолщение его латеральной ножки до 8 мм. **Заключение:** Сегментарная гиперплазия левого надпочечника.

Рентгенография поясничного отдела позвоночника: Распространенный остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Поясничные спондилез. Ретролистез L₅ 1-й степени. Поясничные правосторонний сколиоз 1-й степени.

На электрокардиограмме: синусовый ритм (ЧСС 68 в мин.). Электрическая ось сердца отклонена резко влево. Желудочковая экстрасистолия. Блокада верхней левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Диффузные выраженные изменения в миокарде, более выраженные в передне-боковой стенке левого желудочка

Эхокардиография: атеросклероз аорты. Кальциноз аортального клапана 1-й степени. Незначительная аортальная регургитация. Умеренная дилатация левого предсердия. Умеренная митральная регургитация. Диастолическая функция левого желудочка снижена по 1-му типу. Сократительная функция миокарда не снижена. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Фракция выброса – 55%.

Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов: минеральная плотность поясничных позвонков и проксимальных отделов бедренных костей не снижена.

Электромиография стимуляционная: нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей по аксональному типу.

Консультация нейрохирурга. Опухоль хиазмально-селлярной области. Болезнь Иценко-Кушинга.

Консультация офтальмолога. OU-ангиопатия сетчатки, частичный птоз верхнего века. Поля зрения в норме.

Обсуждение

Предъявляемые жалобы больной в сочетании с характерными изменениями внешности, анамнез заболевания, данные клинической картины, лабораторных исследований (гипокалиемия, гипергликемия) и гормональных (повышение АКТГ, кортизола крови, суточной

эскреции кортизола); МРТ гипофиза (аденома), КТ надпочечников (гиперплазия левого надпочечника), позволили поставить клинический диагноз:

Основной: Болезнь Иценко-Кушинга. Кортикотропинома с эндо-инфра-пара-супраселлярным ростом.

Осложнения: Стероидный сахарный диабет. Ожирение 1-й степени. Кардиомиопатия. Артериальная гипертензия.

16.02.2011 г. в ГУ НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН проведена операция «эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндоинфрасупралатероселлярной аденомы гипофиза».

Верифицированный диагноз: кортикотропинома.

Течение послеоперационного периода благоприятное.

В послеоперационном периоде назначена гормональная заместительная терапия кортизоном с последующей постепенной отменой препарата и контролем исследованием гормонального спектра через 3 месяца с положительной клинической картиной. При повторной консультации через 3 месяца состояние больной значительно улучшилось. Больная похудела на 5 кг, явления «матронизма», мелкие геморрагии купировались, нормализовались показатели артериального давления, гликемии, АКТГ, кортизола крови, суточной экскреции кортизола с мочой. По данным МРТ головного мозга от 19.04.2011 г. – остаток опухоли в области правого кавернозного синуса, рецидивного роста аденомы гипофиза не диагностировано.

Данное клиническое наблюдение интересно

тем, что долгое время (примерно в течение 4 лет) больной не удавалось поставить правильный диагноз, она наблюдалась у терапевта по поводу артериальной гипертензии в течение 3-х лет, позже у эндокринолога – по поводу сахарного диабета, что могло привести к печальному прогнозу заболевания.

Выводы:

1. Болезнь Иценко-Кушинга – относительно редкое заболевание, его необходимо исключать у пациентов с центральным ожирением, в постклимактерическом периоде, со склонностью к спонтанным кровоизлияниям, лунообразным типом лица, гирсутизмом, стриями, артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе.

2. При обследовании пациента с подозрением на болезнь Иценко-Кушинга возникают определенные трудности: этот синдром или болезнь не только сложно диагностировать, но и сложно исключить.

3. Необходимо исследовать наличие избытка АКТГ, кортизола в крови, моче и подтвердить, что продукция последнего не подавляется малой дексаметазоновой пробой, так как при болезни Иценко-Кушинга выработка АКТГ будет подавляться только под действием высокой дозы дексаметазона.

4. Малая дексаметазоновая проба или определение суточной экскреции кортизола с мочой входят в алгоритм обследования пациентов с инциденталомой надпочечника.

5. Трансфеноидальное хирургическое вмешательство – метод выбора при лечении болезни Иценко-Кушинга, приводит к ремиссии в 70-90% случаев.

Литература:

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009.
2. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. СПб: Питер Пресс, 1996.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.

Эндокринология. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

4. Кеннеди Ли, Басу Ансу Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход. Перевод с английского под редакцией проф. В.В.Фадеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Информация об авторах:

Союстова Елена Леонидовна – заведующая эндокринологическим отделением ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-06-81, e-mail: soustova@gmail.com

Поварова Ольга Юрьевна – врач-эндокринолог эндокринологического отделения ФНКЦ ФМБА России
Казанцева Елизавета Эдуардовна – врач-эндокринолог эндокринологического отделения ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
E-mail: kazliza@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ю.В. Иванов

*ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России", Москва*

В работе кратко изложены современные сведения об этиологии, особенностях клинической картины, диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей. Указаны основные факторы, определяющие прогноз течения заболевания. Особое внимание уделено иммуногистохимическому методу диагностики и новой молекулярно-направленной терапии при данном виде опухолей.

Приведено клиническое наблюдение успешной операции у больной с гигантской гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка, прорастающей в соседние органы и ткани.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, операция, иматиниб, сунитиниб.

CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Ivanov Yu.V.

The article summarizes up-to-date data of the pathogenesis, diagnosis, and treatment conceptions of the stromal tumors of gastrointestinal tract (GIST). Prognostic factors for progression (recurrence or metastasis) for GIST are reported. Special attention is given to immuno-histochemical method of diagnostics and target therapy for these kinds of tumors.

We present the case history of successful operation in a patient with giant intestinal stromal tumor of the stomach, sprouting into neighbouring organs and tissues.

Key words: GIST, surgery, imatinib, sunitinib.

Гастроинтестинальными стромальными опухолями (GastroIntestinal Stromal Tumors – GIST) называют мягкотканые новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данные опухоли происходят из клеток стенки ЖКТ, известных под названием интерстициальных клеток Кахаля (ICCa). Локализация клетки Кахаля – от нижней трети пищевода до прямой кишки. Частота встречаемости GIST составляет 10-20 случаев на 1 000 000 населения в год. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с GIST приходится на 55-65 лет, редко на лиц моложе 40 лет [1-3].

Наиболее часто GIST выявляются в желудке (60 - 70%), тонкой кишке (25 - 35%), реже –

в толстой кишке (5%), пищеводе и аппендиксе (<2%). GIST также определяют в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве.

Принципы диагностики GIST, лечения и оценки его эффективности активно обсуждаются на протяжении последних лет [1, 4, 5]. В 2005 г. были впервые опубликованы рекомендации международного консенсуса, принятого ведущими специалистами Европы, Японии, Австралии. Согласно этим рекомендациям, диагноз GIST должен быть установлен морфологически до начала лечения (хирургического или лекарственного).

Установление диагноза GIST при анализе биопсийного материала затрудняет тот факт,

что опухоль может иметь различную гистологическую картину в пределах одного образца и меняться на фоне терапии [6].

Гистологически выделяют следующие типы GIST ЖКТ [3, 6]: веретенноклеточный тип (70%) – с палисадообразными структурами, монотипными ядрами округлой или сигарообразной формы; эпителиоидный тип (20%) – при наличии клеток округлой или полигональной формы со светлой цитоплазмой и светлыми ядрами; илеоморфный тип (10%) – с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью. Реже встречаются: перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный типы.

Дифференциальный диагноз GIST необходимо проводить с истинной лейомиосаркомой, лейомиомой, шваномой, злокачественной меланомой и фиброматозом [2, 3, 7]. Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей ЖКТ. Примерно 95% GIST имеют положительную реакцию с антителами к экстрацеллюлярному эпитопу KIT – CD ("Cluster of Differentiation") 117 [3].

Небольшие образования чаще всего не дают клинических симптомов и обычно являются случайными находками при проведении эндоскопических исследований или лапаротомии.

Нередко GIST диагностируется в ходе экстренных операций, связанных с перфорацией органа или кровотечением. Бессимптомное течение GIST отмечается в 20% случаев. В 20-50% наблюдаются боли в животе без четкой локализации. Развитие острых кровотечений из различных отделов ЖКТ диагностируют в 50%, а непроходимость – в 10-30% случаев. Среди других симптомов наиболее часто встречаются: увеличение живота в объеме, анемия, слабость, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Но перечисленные признаки не являются строго патогномичными и могут быть присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза [5, 6].

Рациональный диагностический алгоритм при подозрении на GIST включает: ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе эндосонаграфию; компьютерную томографию (КТ) с контрастированием для определения стадии опухолевого процесса и планирования объема хирургического лечения; магнитно-резонансную томографию (МРТ) при подозрении на GIST, особенно локализованных в прямой киш-

ке; эндоскопическую диагностику (ФГДС, ФКС); рентгенологическое исследование ЖКТ; позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для оценки эффекта терапии, для выявления метастазов в кости, плевру, легкие, мягкие ткани, лимфатические узлы и при подозрении на рецидив [1].

Ведущим методом лечения GIST, позволяющим надеяться на полное выздоровление, является хирургический. Стандарт операции – радикальное удаление опухолевых очагов единым блоком с морфологически негативными краями резекции (R0). По мнению большинства авторов [1, 5], попытка радикального хирургического лечения или циторедуктивной операции показана даже при местно-распространенном процессе, с вовлечением соседних органов и тканей.

В качестве примера, демонстрирующего возможность успешного хирургического лечения гигантских гастроинтестинальных стромальных опухолей с инвазией в соседние органы, можно привести следующее собственное клиническое наблюдение.

Больная Е., 64 лет, поступила в отделение хирургии 30.04.2011 г. с жалобами на постоянное чувство тяжести в животе, периодические боли в левом подреберье, тошноту, общую слабость, похудание на 18 кг за последние 3 месяца.

В октябре 2010 г. находилась на лечении в хирургическом стационаре по месту жительства с диагнозом: острый панкреатит, отечная форма. Согласно выписке, 19.10.2010 г. в связи с подозрением на абсцесс брюшной полости по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и спиральной компьютерной томографии (СКТ) пациентке была выполнена люмботомия слева, ревизия левого поддиафрагмального пространства, но патологии не выявлено. Была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. В январе 2011 г. находилась на обследовании в онкодиспансере по месту жительства, где впервые установлен диагноз: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (подтвержден морфологически). С учетом распространенности опухолевого процесса от оперативного вмешательства было решено отказаться, больная выписана под наблюдение онколога, рекомендована консультация химиотерапевта с целью проведения таргетной терапии препаратом иматиниб (Гливек). В феврале 2011 г. пациентка поступила в экстренном порядке в хирурги-

ческий стационар по месту жительства с сильными болями в животе, лихорадкой до 39°C. Проведен короткий курс спазмолитической, антибактериальной терапии, болевой синдром купирован. При обследовании (рентгенография грудной клетки, УЗИ, КТ, ЭГДС, ирригоскопия) выявлено объемное образование в верхнем этаже брюшной полости, деформирующее желудок, левый купол диафрагмы, смещающее селезенку, левую почку и поперечноободочную кишку, расцененное как сформированная ложная киста поджелудочной железы с внутренним желудочным свищем. С диагнозом: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка, постнекротическая ложная киста поджелудочной железы с внутренним желудочным свищем?, пациентка переведена в отделение хирургии ФНКЦ ФМБА России для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

В анамнезе: варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность II ст., желчно-каменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Аллергоанамнез не отягачен.

Объективный статус при поступлении. Состояние удовлетворительное. Рост 168 см, вес – 53 кг. Кожные покровы бледные. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах слева, хрипов нет. ЧД – 18/мин. Гемодинамика стабильная, ЧСС – 76/мин, АД – 130/80 мм рт.ст. Язык влажный. Живот увеличен в объеме, ассиметричен за счет объемного образования, расположенного в эпигастрии и левом подреберье, мягкий, без перитонеальных явлений. Объемное образование плотной консистенции, безболезненное и не смещаемое при пальпации. Перистальтика выслушивается, признаков асцита нет. Физиологические отправления не нарушены.

В отделении больная дообследована. В общем анализе крови от 30.04.2011 г.: лейкоциты – $13,7 \times 10^9$ /л, эритроциты – $2,82 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 74 г/л, гематокрит – 22,7%, тромбоциты – 437×10^9 /л, СОЭ – 51 мм/час. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма – без патологии. Анализ на онкомаркеры СА-19-9, СА 242, СА-125 отрицательный. УЗИ внутренних органов от 03.05.2011 г. Заключение: ЖКБ, хронический холецистит, объемное образование брюшной полости размерами 20,0×18,4×17,0 см, неоднородное по

структуре, с кровотоком при ЦДК, с забрюшинным распространением (опухоль из стенки желудка? лимфома?). При пункционной биопсии новообразования под УЗИ-контролем в исследуемом материале обнаружены фрагменты гастроинтестинальной стромальной опухоли.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением от 03.05.2011 г. Заключение: ЖКБ, хронический холецистит, объемное образование (GIST желудка?, карциноид?) левой поддиафрагмальной области, вероятно исходящее из стенки желудка с интимным прилеганием к левой доле печени, селезенке, без убедительных данных за прорастание в них. Данных за вторичное поражение печени, селезенки, а также лимфоузлов при настоящем исследовании не получено (рис. 1, 2).

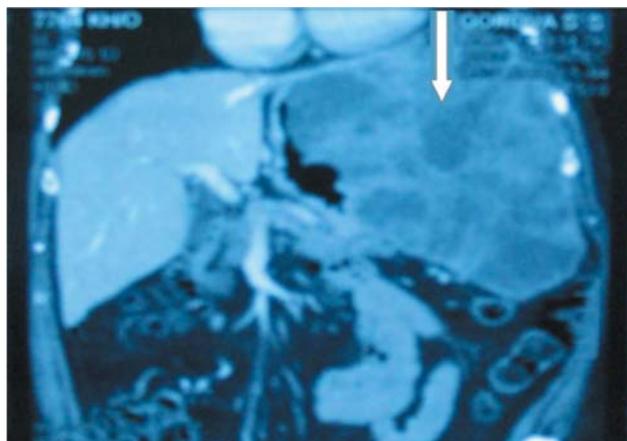


Рис. 1. КТ-брюшной полости с контрастированием. GIST занимает все левое поддиафрагмальное и подреберное пространство (отмечено стрелкой), деформируя и смещая соседние органы и ткани.

Видеоэзофагогастродуоденоскопия, биопсия от 04.05.2011 г. Заключение: инфильтративно-язвенная форма рака тела желудка с выраженной деформацией просвета органа за счет подслизистого компонента и экстрагастрального образования. Результат биопсии от 04.05.2011 г: морфология наиболее соответствует гастроинтестинальной стромальной опухоли веретенноклеточного типа тела желудка.

Ангиографическое исследование по висцеральной программе от 16.05.2011 г. Заключение: левосторонний нефроптоз, биартериальное кровоснабжение левой почки, дополнительная артериальная сеть из 11 межреберной артерии и левой нижней диафрагмальной артерии в проекции левого плеврального синуса с венозным сбросом в легочную вену. Чревной



Рис. 2. КТ-органов грудной клетки. Высокое расположение и деформация левого купола диафрагмы (отмечено стрелкой).

ствол проходим, отхождение висцеральных ветвей типичное.

В ходе проведенного дообследования выявлена гигантская опухоль (гастроинтестинальная стромальная опухоль) левой половины брюшной полости, вероятнее всего исходящая из желудка.

Несмотря на высокий риск оперативного вмешательства, учитывая гигантские размеры опухоли, компрессию соседних органов брюшной полости, болевой синдром, истощение, на консилиуме с участием онкологов от 21.05.2011 г. решено попытаться выполнить циторедуктивную операцию – удаление по возможности всего новообразования с последующим проведением курсов химиотерапии препаратом гливек в дозе 400 мг/сут.

С целью коррекции анемии перед операцией были перелиты 2 дозы эритроцитарной массы, уровень гемоглобина вырос до 112 г/л. К операции заготовлена донорская эритроцитарная масса и плазма крови, подготовлен аппарат для интраоперационной реинфузии крови (Cell Saver).

24.05.2011 г. на операции, при ревизии брюшной полости всю ее левую половину занимает гигантское опухолевидное образование 25×20×18 см, плотно-эластической консистенции, неправильной формы, исходящее из большой кривизны желудка, с выраженной деформацией последнего. Со стороны печени, тонкой и толстой кишки – без патологии. Канцероматоза брюшины нет. При дальнейшей ревизии установлено, что опухоль прорастает хвост поджелудочной железы, верхний полюс селезенки и часть левого купола диафрагмы (рис. 3).

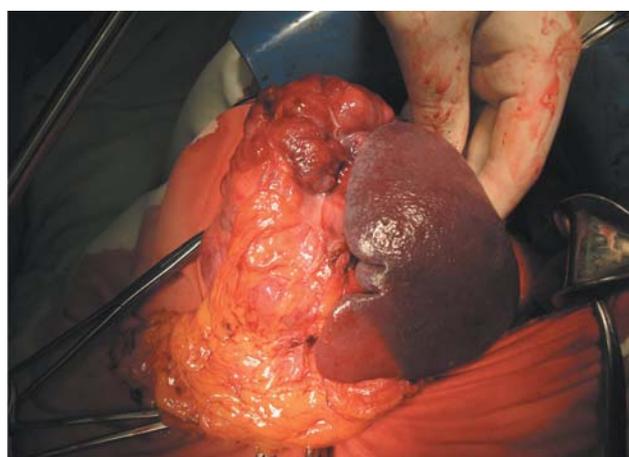


Рис. 3. Операционное поле. Этап мобилизации верхнего полюса опухоли с селезенкой и хвостом поджелудочной железы.

Учитывая распространенность процесса и отсутствие отдаленных метастазов выполнена комбинированная операция – удаление всего желудка с опухолью, хвостом поджелудочной железы, селезенкой, частью левого купола диафрагмы единым блоком, лимфодиссекция в объеме D2, холецистэктомия (рис. 4).



Рис. 4. Операционное поле. Полностью мобилизованная единым блоком опухоль с частью левого купола диафрагмы, хвостом поджелудочной железы и селезенкой.

Операция закончена дренированием левой плевральной (1 дренаж) и брюшной (3 дренажа) полостей (рис. 5, 6).

Суммарная кровопотеря во время операции составила 2200 мл, интраоперационно возвращено 1500 мл. Продолжительность операции составила 3 часа 50 минут.

Патологоанатомическое заключение от 29.05.2011 г.: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка: веретенноклеточный тип с

участками некроза и распада ткани, миксоматозной стромой. В клетках – клеточный полиморфизм с атипией ядер, патологическими митозами. Степень злокачественности (Grade II). При иммуногистохимическом исследовании от 07.06.2011 г. – гастроинтестинальная опухоль желудка G2, количество митозов 6 на 50 полей зрения 10×40.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная, антибактериальная, анальгетическая терапия, перевязки. Течение послеоперационного периода без осложнений. Швы сняты на 12 сутки. В удовлетворительном состоянии выписана 6.06.2011 г. на амбулаторное лечение с рекомендациями хирурга и онколога. Начат курс химиотерапии препаратом гливек по рекомендованной схеме 400 мг/сут.

Обследована в январе 2012 г.: признаков рецидива заболевания нет, продолжает прием гливека.

Показатель числа рецидивов заболевания у пациентов с локальным заболеванием составляет 35%, в то время как у пациентов с местнораспространенным заболеванием этот показатель достигает 90% после резекции. Печень является наиболее частым местом метастазирования опухоли, в половине всех случаев возникают местные рецидивы заболевания, в 15% случаев – экстраабдоминальное прогрессирование. 5-летняя выживаемость после хирургической резекции у пациентов значительно варьирует. Например, в исследовании MDACC из 197 пациентов, наблюдаемых в 1957-1997 гг., только 99 были подвержены резекции, при этом показатель 5-летней выживаемости составил 48%; в других исследованиях показатели 5-летней выживаемости варьировали от 35 до 65% [4, 6].

В случае нерезектабельной опухоли медиана выживаемости пациентов коротка и составляет от 10 до 21 мес.

Прогноз течения заболевания после резекции определяют различные факторы, а именно: размер опухоли, митотический индекс, локализация.

В течение длительного времени методы лечения при метастатических и рецидивных GIST были чрезвычайно ограничены. Результаты лечения пациентов с GIST кардинально изменились с 2000 г., после внедрения в клиническую практику иматиниба (Гливека) – специфического ингибитора тирозинкиназной активности с-Kit-рецептора. Основным механиз-

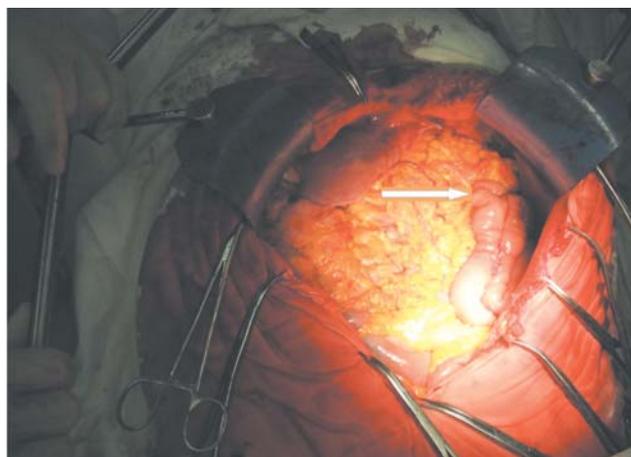


Рис. 5. Вид операционного поля после завершения реконструктивного этапа - наложения эзофаго-эюно анастомоза (отмечено стрелкой).

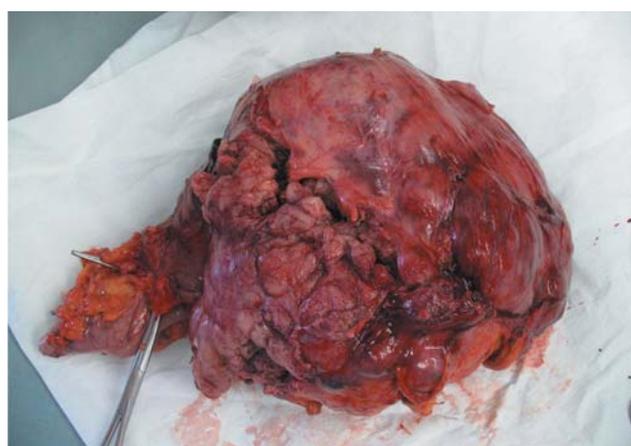


Рис. 6. Внешний вид удаленного макропрепарата.

мом действия иматиниба является блокирование связывания АТФ с ферментами, что приводит к ингибированию активности киназ. Иматиниб принимается внутрь, пожизненно, обладает низкой токсичностью. Общая эффективность лечения при распространенных формах заболевания составляет порядка 50-60%, стабилизация процесса наблюдается у каждого 3-го больного [1].

Другой препарат, сунитиниб (Сутент) – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, способный поражать сразу несколько молекул, в частности рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы Kit и Flt3 [15, 19]. Больным с GIST сунитиниб назначают в случае неэффективности (2-я линия) или непереносимости терапии иматинибом. Обобщая доступные в настоящее время данные, можно сказать, что но-

вое направление лекарственного лечения – многоцелевая (multitarget) терапия молекулярного действия – имеет большой потенциал к развитию [1, 3].

В связи с этим, на современном этапе развития хирургии, при постоянном совершенствовании хирургической техники и оборудования, а также анестезиолого-реанимационной службы, стало возможным выполнение обширных, комбинированных операций у боль-

ных с GIST, которые еще недавно считались инокурабельными.

Таким образом, диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли. Несомненно, наряду с совершенствованием хирургических методов лечения, разработка новых препаратов позволит улучшить прогноз жизни при GIST.

Литература:

1. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. for the GIST Consensus Meeting Panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol. 2005. Vol.16. P.566-578.

2. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006. Vol.368. P.1329-1338.

3. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib

in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor. J Clin Oncol. 2008. Vol.26. P.5352-5359.

4. Dewar A.L., Cambareri A.C., Zannettino A.C. et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. Blood. 2005. Vol.105. P.3127-3132.

5. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Oncol. 2006. Vol.17 (suppl. 10). P.280-286.

6. Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R. Full acknowledgement of application (STI571; Gleevec) Clin Cancer Res. 2005. Vol.11. P.12-19.

7. Orosz Z., Tornoczky T., Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: aclinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. Pathol Oncol Res. 2005. Vol.11. P.11-21.

Контактная информация:

Иванов Юрий Викторович – зав. отделением хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор.

Тел.: (495) 395-04-00; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ

И.В. Молчанов^{1,2}, Н.В.Буров¹, Н.Н Пулина², О.Н. Черкавский²

¹ГБОУ ДПО Российская академия последипломного образования, Москва

²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

В статье обобщен опыт применения наркотических, ненаркотических и адьювантных препаратов в целях послеоперационной аналгезии, указаны основные наиболее простые и доступные в условиях стационара схемы послеоперационного обезбоживания в комплексной послеоперационной интенсивной терапии в хирургической клинике.

Применение рекомендуемой схемы способствует профилактике внутрибольничной наркомании у пациентов с длительным болевым синдромом.

Ключевые слова: аналгезия, наркотические и ненаркотические средства, шкала оценки боли, схемы послеоперационного обезбоживания

PRACTICAL ASPECTS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA

Molchanov I.V., Burov N.E., Pulina N.N., Cherkavsky O. N.

The article summarizes the experience of the use of narcotic, non-narcotic and adjuvant drugs for postoperative analgesia. Most basic algorithms of postoperative pain relief available in a hospital are considered in complex post-operative intensive care in surgical clinic.

Application of the recommended scheme is likely to prevent nosocomial narcotism in patients with prolonged pain.

Key words: analgesia, narcotic drugs, analgesics, scale of pain assessment, postoperative pain relief scheme

Введение

Послеоперационная аналгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии хирургического больного, создающих условия комфортности пациентам. При этом обезбоживание является проявлением не только гуманного отношения к больному, но и следствием более глубокого понимания механизмов боли, как интегрального фактора отрицательного воздействия на основные функциональные показатели организма и возможного отягощения течения послеоперационного периода [1-6].

Разработка наиболее оптимальных вариантов послеоперационной аналгезии является одной из актуальных социально-экономических задач здравоохранения, сдерживающих рост наркомании [7, 8].

Патофизиологические аспекты

После оперативного вмешательства, а также при открытых или закрытых механических повреждениях в тканях образуется много различных «гуморальных продуктов боли», местных биохимических трансмиссиверов болевого восприятия (аллогенов), включая такие как: ионы К, Н, серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландин, кинин, брадикинин, аденозин, возбуждающие аминокислоты, субстанция Р (пептиды), лейкотриены, а также продукты жизнедеятельности клеток белой крови (лимфокины, монокины, интерлейкины) и др. Вместе они выступают не только как аллогены, но и как маркеры первичного воспалительного ответа, действуя на один и тот же биологический объект [8, 9, 10].

Ноцицептивные раздражения, поступаю-

щие из различных областей тела, модулируются в задних рогах спинного мозга, передаются по восходящей системе боли по спиноталамическому или спиноретикулоталамическому пути в ядра таламуса, гипоталамуса, лимбической системе и к чувствительной коре головного мозга, где осуществляется перцепция и развивается не менее сложная системная реакция ответного реагирования.

Система ответного реагирования в живом организме представлена нисходящей антиноцицептивной системой. Эту систему формирует кора, подкорковые структуры и нейротрансмитеры нисходящей системы. К медиаторной группе нисходящей проводящей системы относятся моноамины, включающие аминокислоты (глицин), катехоламины, серотонин, а также эндорфины, соматостатин, кальцитонин. Таким образом, в живом организме постоянно взаимодействуют две системы: болевая и антиболевая. Головной мозг играет ключевую роль в формировании боли и ответной реакции на боль включением антиноцицептивной системы [11-13].

Однако проявление естественной антиноцицептивной защиты в реальной жизни отстает по скорости, темпу и силе от развития острой болевой реакции при травме, которая возникает в результате каскада ноцицептивных раздражений. Клинически это выражается в развитии острого болевого синдрома. И в этой фазе ощущение острой боли может быть опасным, несмотря на то, что в этот период болевого стресса организм мобилизует все функциональные, нейро-гуморальные и метаболические механизмы на борьбу с болью. Таким образом задача современной анестезиологии состоит в том, чтобы оказать первую «помощь» в периоде острой боли и периоде функционального дисбаланса двух проводящих систем путем применения обезболивающих средств и устранения так называемых вторичных признаков боли, которые проявляются дисфункцией со стороны различных органов и систем и, в первую очередь, изменением функции дыхания и кровообращения, нейрогуморальной системы и метаболизма.

Краткий экскурс в область нейрофизиологии боли в этой статье сделан для того, чтобы подчеркнуть, что лечение болевых синдромов – задача сложная. Современная анестезиология располагает весьма скромными возможностями целенаправленного воздействия на механизмы болевого восприятия, на различные звенья про-

водящих путей, чтобы защитить пациента от острого болевого синдрома, связанного с травмой или оперативным вмешательством.

Исходя из механизма возникновения боли и ее распространения становится очевидным, что сегодня в анестезиологии и медицине нет универсального метода для устранения боли и каждый фармакологический препарат или метод обезболивания способен оказывать влияние лишь на те или иные звенья проводящей системы.

Поэтому самым перспективным сегодня является выбор комбинированной анестезии с множественными точками воздействия на проводящую систему боли и современные методы анестезии при хирургических операциях обеспечивают достаточно эффективную защиту. Они способны оказывать существенное тормозящее влияние не только на ноцицептивную стимуляцию, но и сдерживать каскад системной воспалительной реакции организма [1, 7, 8, 14].

Основы послеоперационного обезболивания

Что касается анальгезии непосредственно в послеоперационном периоде, то принцип комплексного подхода и медикаментозной коррекции болевого синдрома должен оставаться неизменным. Какие же практические рекомендации можно дать в плане выбора метода лечения острой послеоперационной соматической боли у пациентов, например, онкологического, неврологического, терапевтического или хирургического профиля?

Прежде всего врачи должны придерживаться ряда общих принципов:

1. Лечение должно быть по возможности патогенетическим, поскольку при спастической природе боли достаточно назначить спазмолитик, а не анальгетик.

2. Назначенное средство должно быть адекватно интенсивности боли и быть безопасным для пациента, не вызывать выраженных побочных явлений (депрессии дыхания, снижения АД, расстройства ритма).

3. Продолжительность назначения наркотических средств и их дозы должны определяться индивидуально, в зависимости от типа, причин и характера болевого синдрома.

4. Монотерапия наркотиками не должна применяться. Наркотик в целях увеличения эффективности должен сочетаться с ненаркотическими средствами и адьювантными симп-

томатическими средствами различного ассортимента.

5. Назначать обезболивание следует лишь тогда, когда распознана природа и причина боли и установлен диагноз. Снятие симптома боли при неустановленной причине боли недопустимо [1, 3, 5, 7, 8, 14, 15].

При выполнении этих общих принципов обезболивания, принятых в практике здравоохранения, каждый врач должен:

Во-первых, знать фармакологию обезболивающих средств. Арсенал этих средств невелик и перечень наркотических и ненаркотических средств приводится в табл.1.

Таблица 1

Перечень ненаркотических и наркотических анальгетиков

Препараты	Лекарств. форма	Разовая доза	Суточная доза
Ненаркотические анальгетики			
Анальгин	Табл.	500-1000 мг	1-3 гр.
Диклофенак	Табл.,амп.	50-100 мг	200-400 мг
Парацетамол- диклофенак	Табл.,амп.	200-400 мг 1000 мг	1,5-2 гр. 3-4 гр.
Индометацин	Табл., свечи	25 мг	150 мг
Аспирин	Табл.,	250-500 мг	2-3 гр.
Баралгин, пенталгин, седалгин	Табл., амп.	500-1000 мг	2-3 гр.
Кетеролак	Табл.	10-30 мг	60-120 мг
Опиаты			
Просидол	Табл.	25-100 мг	400 мг
Промедол	Табл.,амп.	10-20 мг	300 мг
Оmnopон	Амп.	10-20 мг	100 мг
Морфин	Табл., амп.	10-20 мг	100 мг
Синтетические опиоиды			
Трамадол (Трамал, традол)	Капс.,амп.,свечи	50-100 мг	400-500 мг
Буторфанол (Морадол,стадол)	Амп.	2-4 мг	24 мг
Бупренорфин (Сангезик,темгезик)	Табл., амп.	0.2-0.4 мг	3.0 мг
Налбуфин	Амп.	10 мг/мл, 20мг/мл	40-60 мг

Во вторых, знать фармакологию основных адьювантных средств. Как видно из табл. 2, они представлены: кортикостероидами, которые укрепляют клеточные мембраны, антидепрессантами, которые показаны при тревожно-мнительных состояниях, противо-

судорожными средствами (при эклампсии, эпилепсии, гипертонусе), нейролептиками, транквилизаторами, антигистаминными, седативными средствами, что в комплексе с анальгетическими средствами обеспечивает лучший лечебный эффект.

Рекомендуемый перечень адъювантных средств

Препараты	Лекарств. форма	Разовая доза	Суточная доза
Кортикостероиды			
Преднизолон	Табл., амп.	5-30 мг	120 мг
Антидепрессанты			
Амитриптилин	Табл., амп.	12,5-25 мг	125 мг
Азафен	Табл.	25-50 мг	150-200 мг
Противосудорожные			
Финлепсин	Табл.	200 мг	1200 мг
Нейролептики			
Аминазин	Драже, ампулы	25-50 мг	200 мг
Галоперидол	Табл., амп.	1,5-3 мг	10 мг
Транквилизаторы			
Элениум	драже	5-10 мг	50 мг
Реланиум	Табл., амп.	5 мг	30 мг
Антигистаминные			
Димедрол	Табл., амп.	30-50 мг	200 мг
Супрастин	Табл., амп.	25-50 мг	150 мг
Седативные			
Настойка валерианы	флакон	30-60 кап.	По показаниям
Корвалол	флакон	30 кап.	По показаниям
Пустырник	флакон	30-60 кап.	По показаниям

В третьих, при лечении болевого синдрома врач должен оценить интенсивность боли и в зависимости от этого применять единую тактику.

Для оценки интенсивности боли в литературе существует множество предложений, но в обычной практике пользуются следующей простой шкалой:

Шкала оценки интенсивности боли

Баллы:	0	1	2	3	4
Оценка:	боли нет	слабая	умеренная	сильная	очень сильная

Таким образом, учитывая интенсивность боли у пациента и особенности фармакодинамики ненаркотических, наркотических и адъювантных средств, можно рекомендовать к

практическому применению в каждом хирургическом или реанимационном отделении *трехступенчатую схему обезболивания* [1, 3, 7, 8].

Слабая боль

При слабой боли принято назначать ненаркотические анальгетики в сочетании с адъювантными препаратами. В таблице 1 дается перечень ненаркотических анальгетиков, который был рекомендован ВОЗ в 1986 г. и дополненный в настоящее время, как альтернативный вариант с учетом появления новых средств [7, 8]. При этом широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, пироксикам и др.). Указанные ненаркотические анальгетики периферического действия давно используются в медицине благодаря их способности подавлять воспаление, снижать температуру тела и интенсивность болей [1, 3, 7, 8, 14, 15, 16]. Механизм действия их состоит в том, что они блокируют синтез простагландинов, ингибируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который катализирует конверсию арахидоновой кислоты с образованием ряда предшественников простагландинов.

Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции в тканях и вызывают лихорадку, отек, покраснение тканей, боль, нарушение функций. Назначение указанных средств способствует торможению или полному устранению воспалительной реакции. В последние годы в этой группе синтезирован препарат кетеролак-третамин, который кроме противовоспалительного действия обладает значительным обезболивающим эффектом [1, 15, 16].

Кетеролак-кеторол, кетолак (номер регистрации 000430; 01.07.05, ППР) – один из препаратов пиролуксусной кислоты, который по своей анальгетической силе практически не уступает опиоидам. Это анальгетик короткого действия. В дозе 2 мг в/м кетеролак эквивалентен 1 мг морфина и 3-5 мг меперидина. Анальгезия наступает через 10 мин и длится примерно 6 час. Время полувыведения кетеролака составляет 5 - 6 часов. Нагрузочная доза его составляет 60 мг в/м. Через каждые 6 часов вводится 30 мг препарата. Лицам старше 65 лет дозы уменьшаются наполовину. Препарат не имеет побочных реакций, свойственных опиоидам, он не угнетает дыхание, не снижает моторику ЖКТ и к нему не возникает привыкания и зависимости (2, 3, 15). Нестероидные противовоспалительные препараты успешно применяются для послеоперационной анальгезии. Ректальные свечи с индометацином, пара-

цетамолом могут быть хорошим дополнительным подспорьем для анальгезии после операции в абдоминальной хирургии.

При этом, необходимо учитывать побочные свойства периферических анальгетиков. Они могут вызвать гастропатию, изъязвление слизистой желудка, гипокоагуляцию (за счет снижения агрегации тромбоцитов), анемию, аллергическую реакцию. В этой связи продолжительность терапии должна ограничиваться 5 днями при условии соблюдения антацидной защиты слизистой ЖКТ (3, 15, 16).

Перфалган (номер регистрации 016008/01 от 30.06.09). Это жидкий парацетамол для внутривенного введения, прозрачный, слегка желтоватый раствор без видимых включений. Внедрение в хирургическую клинику внутривенной формы парацетамола открывает заманчивые перспективы его применения в интраоперационном и послеоперационном периодах. Парацетамол – эффективный анальгетик, потенциал которого незначительно уступает опиатам. Механизм его анальгетического действия пока не изучен. В отличие от опиатов и НПВП, он не имеет эндогенных рецепторов и не подавляет циклооксигеназу. Имеется много доказательств в пользу его центрального антиноцицептивного действия. Возможно, он подавляет активность ЦОГ-2 в ЦНС и предупреждает развитие гипералгезии путем повышения активности антиноцицептивной системы и тормозных серотонинергических путей. Основное показание к парацетамолу – быстрое устранение боли и лихорадочной реакции.

В хирургической клинике парацетамол может применяться в двух вариантах. Во-первых, как компонент общей ингаляционной или неингаляционной анестезии. При этом парацетамол в дозе 1000 мг может входить в премедиацию, а также вводиться в/в во время или в конце анестезии для пролонгирования послеоперационной анальгезии, особенно у лихорадящего пациента. Во-вторых, парацетамол может быть применен как анальгетик и антипиретик в комбинации с другими наркотическими или ненаркотическими анальгетиками в послеоперационном периоде. При этом парацетамол вводят внутривенно (медленно) в дозе 1000 мг без разведения препарата и повторные дозы назначают через 4 часа. Через 1 - 3 сут. он может быть заменен на таблетированные формы.

У реанимационных больных, находящихся в критическом состоянии, при наличии цирро-

за печени, портальной гипертензии, панкреонекроза, нефропатии, декомпенсированного сахарного диабета, сепсиса с признаками ПОН и ДВС применение парацетамола нецелесообразно в связи с его гепато-и нефротоксичностью [17].

Умеренная боль

При умеренной боли препаратом выбора остается **трамадол (трамал)**, который может сочетаться с ненаркотическими анальгетиками (кетеролаком или с перфалганом) и адъювантной симптоматической добавкой.

Трамал, трамадол (номер регистрации 002951, от 31.10.2008) – синтетический опиоид средней силы действия, уступающий морфину по анальгетическому потенциалу (1:5-1:10), но лишенный побочных эффектов, свойственных опиатам.

Механизм действия трамала связан с опиоидной, адренергической и серотонинергической системами ЦНС. Кроме непосредственного действия на μ -опиатный рецептор, трамал нарушает обратный захват норадреналина и серотонина. Применяется в дозе 50-100 мг в/м. Он не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевых путей. Из побочных эффектов в ближайшем п/о периоде может отмечаться тошнота, головокружение, сухость во рту (2, 15). Для усиления анальгетического действия трамал может сочетаться с индометацином, диклофенаком (в свечах), кетеролаком и седативными препаратами.

В настоящее время особое внимание уделяется комбинации трамала с другими анальгетиками. Высокую эффективность показал комбинированный препарат **Залдиар**, состоящий из трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг), регистрационный номер 015588/01 от 25.03.2009. Синергизм этих двух анальгетиков повышает анальгетический эффект при снижении риска возникновения побочных эффектов, что позволяет применять Залдиар при болях, которые раньше купировались лишь приемом опиатных анальгетиков. Это расширяет сферу клинического применения Залдиара при обезболивании после малотравматичных оперативных вмешательствах (грыжесечение, секторальная резекция молочной железы, операции на щитовидной железе), а в комбинации с НПВП – при более травматичных полостных операциях, а также для снижения или устранения болевого синдрома у пациентов

онкологического профиля (3).

Сильная боль

При сильной боли назначается анальгетик центрального действия (морфин, промедол, бупренорфин, морадол и др.) в сочетании с ненаркотическими и адъювантными средствами (18, 19). Промежуточное положение между трамадолом, бупренорфином и промедолом занимает новый отечественный опиоид – **просидол (регистрационный номер 001172/01 от 20.07.2009)**. Его можно применять в дозе 20 мг защечным способом, и после рассасывания таблетки (порошка) через 15 - 30 мин наступает выраженное обезболивание и наркотический сон продолжительностью 3 - 4 часа.

Суточная доза может достигать 100 - 160 мг. Побочные эффекты, свойственные опиатам, у просидола выражены слабее.

Одним из хорошо известных анальгетиков, применяемых в анестезиологии, является бупторфанол (морадол).

Бупторфанол, морадол (номер регистрации 001327/01, от 29.12.06) является смешанным опиоидным агонистом и слабым антагонистом μ -опиатных рецепторов. В результате взаимодействия с каппа-рецепторами у морадол сильно выражены анальгетические свойства и седация, а в результате антагонизма с μ -рецепторами морадол ослабляет основные побочные эффекты морфиноподобных анальгетиков и более благотворно действует на дыхание и кровообращение. По своему анальгетическому потенциалу он уступает морфину, но превосходит действие промедола. Морадол в дозе 0,07 мг/кг в/м не оказывает отрицательного действия на тонус и моторику ЖКТ, является препаратом выбора после операции в абдоминальной хирургии. Он может применяться также в порошке и таблетках через рот. Длительность действия морадол при в/м введении составляет до 6 час. Морадол не вызывает физической и психической зависимости и не внесен в реестр наркотических веществ, находящихся под международным контролем [3]. При более сильных болях назначается бупренорфин.

Бупренорфин, (регистрационный номер 015004/01, 04.04.2008) – полусинтетический анальгетик, является частичным агонистом μ -и антагонистом каппа-опиатных рецепторов. По анальгетической активности он в 20-40 раз превосходит морфин, выпускается в ампулах по 0,3 и 0,6 мг. Он не оказывает заметного влияния на гемодинамику, депрессия дыхания ме-

нее выражена, чем у морфина. Побочные эффекты проявляются в седации, сонливости и тошноте. Возможен сублингвальный путь введения препарата в дозе 0,2-0,4 мг. Бупренорфин предложен в лечебной практике и в трансдермальной форме, созданной по специальной технологии, под названием **транстек**, и представляет собой накожный пластырь. Срок анальгетического действия достигает 4-х суток и может с успехом применяться при лечении радикулитов, миозитов, растяжении связок, спондилоартрозе и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Бупренорфин не оказывает влияния на моторику ЖКТ и может быть препаратом выбора после абдоминальных операций [3].

Применительно к хирургическим операциям различного объема можно рекомендовать следующие методы послеоперационного обезболивания, которые представлены в табл. 3.

После внеполостных операций преимуще-

ственно назначается трамал с диклофенаком, кетеролаком или с перфалганом [3, 20].

После операций среднего объема назначается трамал с перфалганом или аспизолом (антивоспалительным и антиагрегационным средством). Дополнительно назначается ингибитор кининогенеза – **контрикал** – для снижения болей, отека тканей, улучшения органного кровотока, профилактики фибринолиза [3].

После больших абдоминальных и торакальных операций назначается трамал, буторфанол, морадол, промедол, просидол в качестве обезболивания в сочетании с парацетамолом, аспизолом, контрикалом и клофелином (0,05-0,1 мг п/к 2-3 раза в сутки), как специальным компонентом послеоперационного и интраоперационного обезболивания, значительно повышающим антистрессовую защиту больного, потенцирующего действие анальгетиков, вызывающего вазоплегию и снижающего гипердинамию.

Таблица 3

Рекомендуемые средства для послеоперационного обезболивания

После внеполостных операций		
Препарат	Суточная доза	Разовая доза и число введений
Трамал	200-400 мг	50-100 мг в/м, 4 раза
Кеторолак или перфалган	60-90 мг 3000 мг	30 мг в/м, 2-3 раза По 1000 мг в/м, 3 раза
После абдоминальных операций		
Препарат	Суточная доза	Разовая доза и число введений
Трамал Перфалган или кеторолак Контрикал	200-400 мг-(4 мг) 3 г 60-90 мг 30-50 тыс ЕД	100 мг в/м, 4 раза (2 мг × 2раза) По 1 г в /м, 3 раза 30 мг в/м, 2-3 раза 10 тыс ЕД в/в, 4-6 раз

Примерный график фармакотерапии для внесения в протокол медицинской или реанимационной карты приводится в таблице 4. Обезболивающее средство назначается 4 раза в сутки – в 7, 12, 17 и 22 часа, нестероидные противовоспалительные препараты – 3 раза – в 9, 14, 21 час, транквилизатор – 1 раз на ночь в 22 часа [1-3].

Такова принципиальная схема послеоперационного обезболивания и лечения болевых синдромов, принятая в нашей стране и зафиксированная в нормативных документах Фарм-

комитета (приказ МЗиСР РФ №110 от 12.02.2007 г.)

В современной хирургической клинике кроме фармакологических методов обезболивания в послеоперационном периоде нашли широкое применение проводниковые виды местной анестезии [2, 21].

В связи с новой технологией наибольшее признание получила пролонгированная эпидуральная и сакральная анальгезия с использованием нового поколения анестетиков (маркаин, бупивакаин, наропин), которые успешно

Рекомендуемый график послеоперационной фармакотерапии

Препарат Часы	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Трамал		+					+					+					+
Перфалган или кетеролак				+					+							+	
Диазепам																	+

применяются для создания послеоперационной аналгезии в урологии, эндоурологии, гинекологии, травматологии, хирургии органов брюшной полости. Вместе с назначением седативных препаратов проводниковая аналгезия (при болюсном или непрерывном введении препарата с использованием инфузоматов) создает физический и психологический комфорт пациенту, позволяет ему эффективно дышать, откашливать мокроту, активизировать свое положение в кровати [1, 2, 7, 8, 14, 21].

При этом эпидуральный блок оказывает лечебный эффект в борьбе с парезом и атонией кишечника в связи с его симпатолитическим действием. Через 1-2 сут после ослабления острой боли катетер удаляется из эпидурального пространства. При необходимости он может быть оставлен на срок до 2 - 3 мес. [2, 10].

Начиная с 70-х годов XX века в нашей стране и за рубежом нашли широкое применение методы эпидурального введения морфина, в минимальных дозах (2-5 мг), который при однократном введении обеспечивал аналгезию в течение 16 - 24 часов [1, 2, 9].

Практические наблюдения показали, что при правильном выборе дозы и частоты введения наркотических препаратов техника пролонгированной аналгезии является безопасной и легко переносится пациентами даже пожилого и старческого возраста при наличии выраженной сопутствующей патологии со стороны органов дыхания и кровообращения [1, 7, 8, 14].

Побочные эффекты микродоз морфина при эпидуральном введении менее выражены, но могут также проявляться в виде тошноты, кожного зуда, задержки мочеиспускания, седации. При завышении указанной дозы опиатов может возникнуть умеренная депрессия дыхания обычно через 6-8 часов с момента эпидурального введения препарата. Однако, величина

на ДО увеличивается и МОД не изменяется и пациенты в послеоперационном периоде самостоятельно переходят в стойко компенсированное состояние газообмена.

В последние годы стала шире применяться методика интраплевральной регионарной аналгезии после операций в торакальной и абдоминальной хирургии [15]. В основе механизма аналгезии лежит односторонняя или двусторонняя блокада соматических межреберных нервов и симпатических ветвей. Техника ее проста и состоит в плевральной пункции по средне-подмышечной линии в 4-5 межреберье и введении местного анестетика маркаина (20-30 мл 0,5% раствора). Аналгезия наступает быстро и достигает максимальной выраженности через 30 мин. Продолжительность аналгезии – 3-5 час. Для пролонгации аналгезии допустимо применение продолжительных капельных внутривенных инфузий препарата в течение 8 часов. Артериальной гипотензии при правильно выбранной дозе не бывает. Возможно появление симптома Горнера (миоз, птоз, энофтальм) на стороне блокады [15, 21].

Показанием к интраплевральной регионарной блокаде являются операции в верхнем этаже брюшной полости, множественные переломы ребер, болевой тормоз дыхания и кашля. Недостатком является односторонность блокады, возможная блокада диафрагмального нерва, низкая эффективность блокады при наличии плевральных сращений, возможны осложнения в виде пневмоторакса [15].

Таким образом, аналгезия послеоперационного периода является важным компонентом интенсивной терапии хирургического больного. Устранение боли является неременным условием нормализации витальных функций, сохранения нейрогуморального статуса и метаболизма. В обычных стационарах послеопе-

рациональная аналгезия может быть проведена в виде рекомендуемых выше схем, за счет рационального использования фармакологических препаратов.

Литература:

1. Буров Н.Е. Анальгезия послеоперационного периода // РМЖ. 2003, т11, №21, С.1172-77.
2. Овечкин А.М. Карпов И.А., Лосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему // Анест и реаниматол. 2003, №5, с.45-50.
3. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических аналгетических средств при острой и хронической боли. М., 2005.
4. Young T. Assessment of wound pain: overview and a new initiative. Br J Community Nurs. 2007; 12(12 Suppl):5-8.
5. Матвеев С.А., Жданов И.Г., Щуковский В.В. и др. Послеоперационное обезболивание у урологических пациентов // Саратовский мед. журнал. 2009. Т.5, №2. С.177 - 179.
6. Viscusi E. Patient-control drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies // Reg Anaesth Pain Med. 2008. Vol.33, №2 (March - April): P.146 - 158.
7. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // РМЖ. 2007, т.15, №29, С.2206-10.
8. Буров Н.Е. Применение аналгетиков в анестезиологии и реаниматологии // РМЖ. 2005, т.13, №20. С.1340-45.
9. Fredericks C.A., Drabant E.M., Edge F.M. et al. Healthy young women with serotonin transporter SS polymorphism show a pro-inflammatory bias under resting and stress conditions // Brain, Behavior and Immunity. 2010. №24. P. 348 - 349.
10. Davis M., Zautra A., Younger J. et al. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: Implications for fatigue // Brain, Behavior and Immunity. 2008. №22. P.24 - 32.
11. Lawrence J., Hoeft F., Sheau K., Mackey S.

Процесс упорядочения фармакологических методов обезболивания предупреждает рост внутрибольничной наркомании у больных с длительным болевым синдромом.

- Strategy dissociation of neural correlates involved in pain modulation. Anaesthesiology, 2011;115 (4):P. 844 - 851.
12. Younger J., Chu L., D, Arcy N., Trott K. et. al. Prescription opioid analgetics rapidly change the human brain // Pain. 2011. 152 (8); 1803-10.
 13. Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S. Forebrain pain mechanisms. // Brain Res Rev. 2009. №60. P. 226 - 242.
 14. Буров Н.Е. Перспективы и негативы парацетамола в хирургической клинике // РМЖ. 2006, т.14, №12, С.879-85.
 15. Молчанов И.В., Филичкин А.С. Интраплевральная блокада. Возможность использования в хирургии желчевыводящих протоков // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2005, т.2, №3, С.2-9.
 16. Mackey S., Feinberg S. Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome // Curr Pain Headache Rep. 2007. №11:1. P. 38 - 43.
 17. Girish C., Koner B.C., Jayanthi S. et. al. Hepatoprotective activity of six polyherbal formulations in paracetamol induced liver toxicity in mice // Pradha Indian J Med Res. 2009. 129, May. P. 569 - 578.
 18. Hudcova I., McNicol E., Quah C., Lan J. et al. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain // Cochrane Database Syst Rev. 2006. №4: CD 003348.
 19. Sam W.J., Mackey S., Lotch J. et. al. Morphine and its metabolites in patient-controlled analgesia, considerations for respiratory depression. J Clin Anesth. 2011. 23 (2). P.102 - 106.
 20. Chou L.B., Wagner D., Witten D.M. et al. Postoperative pain following foot and ankle surgery: a prospective study // Foot Ankle Int. 2008. 29. P. 1063 - 1068.
 21. Nielsen N.E., Siersma V., Andersen S. A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2010:47. P. 260 - 266.

Информация об авторах:

Молчанов Игорь Владимирович – зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО, гл. анестезиолог-реаниматолог МЗиСР РФ, д.м.н., профессор

Буров Николай Евгеньевич – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: burovne@mail.ru

Пулина Наталья Николаевна – зав. ОРИТ ФНКЦ ФМБА России, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО

Черкавский Олег Николаевич – зав. отд. анестезиологии ФНКЦ ФМБА России

Тел.: (495)-396-37-36

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА И СТОПЫ

Звездкина Е.А., Лесняк В.Н., Силин А.Ю.

ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России", Москва

В статье приводится обзор патологических состояний сухожилий, связок, костных структур голеностопного сустава и стопы, выявляемых с помощью МРТ.

Цель статьи – обсудить направления применения МРТ в ортопедической практике на основе литературных данных и собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: МРТ, голеностопный сустав, стопа, перелом, импинджмент-синдром, остеонекроз.

MR IMAGING OF THE ANKLE AND FOOT

Zvezdkina E.A., Lesnyak V.N., Silin A.Y.

The article reviews the MR imaging appearance of tendon, ligament and osseous pathology of foot and ankle. The purpose of this article is to discuss the use of MR imaging in orthopedic practice, based on literature and the authors' experience.

Key words: MR, ankle, foot, fracture, impingement-syndrome, osteonecrosis

Введение

Стопа и голеностопный сустав являются сложной анатомической зоной. До недавнего времени арсенал диагностических методов исследования этой области ограничивался рентгенографией и рентгеновской компьютерной томографией, которые обеспечивают хорошую визуализацию костных структур. Тем не менее, ряд патологических состояний не ограничен костной патологией, а связан с изменениями мягких тканей. На определенном этапе для выявления повреждений связок, сухожилий, суставного хряща в качестве ведущего метода предлагалось ультразвуковое исследование. Вместе с тем имеются определенные трудности интерпретации УЗИ-данных, а также планирования оперативного лечения на их основе. Внедрение в конце 90-х годов 20 века в ортопедическую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) оказало огромное влияние на углубленное понимание анатомии и биомеханики суставов, диагностику патологических изменений опорно-двигательного аппарата. Прежде всего это связано с тем, что контрастная чувствительность МРТ значительно превосходит смежные методы визуализации. Использование современных высокопольных то-

мографов и специализированных многоканальных катушек дает возможность детально оценить мышцы, сухожилия, связочный аппарат, внутрикостные структуры. Многоплоскостные исследования позволяют клиницистам применять диагностические данные для выбора тактики ведения пациента, в том числе планирования оперативного лечения.

В последние годы МРТ зарекомендовала себя в качестве метода выбора в оценке патологических состояний голеностопного сустава и стопы. Широкое применение метода сдерживается высокой стоимостью исследования, отсутствием единого стандарта показаний к назначению и техники проведения МРТ.

Цель данной публикации – представление диагностических возможностей метода, а также обсуждение показаний к применению МРТ при оценке голеностопного сустава и стопы в ортопедической практике.

Методика выполнения МРТ голеностопного сустава и стопы

Для исследования голеностопного сустава и стопы используются два типа радиочастотных катушек. Первый тип – это так называемые поверхностные катушки, которые могут быть разнообразны по размеру и внешнему виду, но ос-

новная их особенность состоит в том, что ответный МР-сигнал воспринимается только от близлежащих к зоне сканирования тканей. Использование поверхностных катушек позволяет получать томограммы высокого пространственного разрешения и оптимально для визуализации структур стопы, однако не дает достаточной диагностической информации при исследовании голеностопного сустава в силу малых размеров области сканирования.

Компромиссом в данной ситуации является использование радиочастотных катушек второго типа – твердотельных, позволяющих исследовать достаточно большие анатомические области при хорошем пространственном разрешении, хотя и существенно меньшем, чем у поверхностных катушек. Применение этих катушек дает возможность получать изображения крупных сухожилий и связок на всем их протяжении. Недостаток пространственного разрешения восполняется прицельным сканированием интересующих анатомических деталей малым полем обзора.

Стандартная методика МРТ голеностопного сустава включает сканирование в аксиальной, коронарной, сагиттальной проекциях, в то время как исследование стопы выполняется в косой аксиальной проекции (параллельно длинной оси плюсневых костей), косой коронарной проекции (перпендикулярно длинной оси плюсневых костей), сагиттальной проекции. Особенности укладки: пациент лежит на спине, стопа фиксируется в положении 20° сгибания. Подошвенное сгибание применяется для уменьшения артефактов от возможных мелких движений, для наилучшей визуализации жировых структур, расположенных между малоберцовыми сухожилиями, а также для улучшения отображения пяточно-малоберцовой связки.

Для исследования голеностопного сустава как правило применяют последовательности T1 FSE (TR/TE_{msec}=630/16), PD FSE (3700/45), импульсные последовательности с подавлением сигнала от жира – FS PD FSE (3000/30), с полем обзора 160 мм и 220-240 мм (в зависимости от цели исследования), матрицей 256×192, толщиной среза 3-5 мм с интервалом 1 мм. Исследование стопы проводится с использованием T1 FSE (TR/TE_{msec} = 635/16), PD FSE (3700/40), FS PD FSE (3000/30) импульсных последовательностей с полем обзора 180 мм, матрицей 256×192, толщиной среза 3 мм с интервалом 1 мм.

Повреждения связок

На МР-томограммах связки идентифицируются как тонкие, линейные, низкой интенсивности сигнала в T1 FSE и PD FSE структуры, соединяющие смежные отделы костей (рис. 1А).



Рис. 1. А: Дельтовидная связка на T1 FSE томограмме в коронарной проекции в норме: хорошо прослеживаются большеберцово-пяточный и задний большеберцово-таранный пучки (стрелки), имеющие продольную исчерченность структуры.

Обычно связки подчеркнуты окружающим жиром, имеющим высокую интенсивность МР-сигнала. При интерпозиции жира между волокнами связок выявляется своеобразная продольная исчерченность, что особенно характерно для передней межберцовой связки, большеберцово-таранного компонента дельтовидной связки, задней таранно-малоберцовой связки. Использование импульсных последовательностей с подавлением сигнала от жира позволяет точнее диагностировать разрывы и воспалительные изменения связок.

Повреждение связок по данным некоторых авторов в 16-21% случаев сопровождается спортивными травмами голеностопного сустава [1]. При острой травме чаще всего повреждается передняя таранно-малоберцовая связка, реже пучки дельтовидной связки.

Поскольку острые повреждения связок редко лечатся хирургически, магнитно-резонансная томография чаще всего назначается при наличии клинических признаков нестабильности сустава для решения вопроса о тактике ведения пациента и профпригодности.

МРТ-критерии диагностики острых разрывов включают изменение интенсивности сигнала внутри и вокруг связок, прерывистость волокон, исчезновение жировых включений в структуре связки, признаки отека окружающих мягких тканей, контузию сочленяющихся костей (рис. 1Б).

Хронический разрыв чаще проявляется утолщением или истончением связки, нечеткостью ее контуров. При этом отсутствуют



Рис. 1 Б: Разрыв дельтовидной связки на T1 FSE томограмме в коронарной проекции, вторые сутки после травмы: полная дезорганизация волокон связки (треугольная стрелка), изменение сигнала от окружающей жировой ткани (нижняя стрелка), контузия медиальной лодыжки (белая стрелка).

признаки отека костного мозга или окружающих мягких тканей. Снижение интенсивности сигнала от жира, граничащего со связками, в T1 FSE и PD FSE импульсных последовательностях свидетельствует о рубцевании или синовиальной пролиферации. Вторичным признаком хронических повреждений связок может явиться скопление жидкости внутри сухожильных оболочек смежных мышц (теносиновит).

По данным P.W. Bearcroft и соавт. авторов [2] чувствительность МРТ в выявлении острых повреждений связок голеностопного сустава составляет 94-96%, для хронических разрывов – 82-90%.

Изменения сухожилий

Сухожилия отчетливо визуализируются на МРТ как структуры низкой интенсивности сигнала во всех импульсных последовательностях (T1 FSE, PD FSE, FS PD FSE). Продольная исчерченность сухожилия часто вызвана интерпозицией жира между отдельными волокнами и не должна ошибочно приниматься за патологическое состояние.

T1 FSE, PD FSE последовательности дают лучшую визуализацию анатомических деталей, в то время как FS PD FSE выявляет аномальное повышение сигнала за счет присут-

ствия жидкостного компонента, что характеризует большинство патологических состояний.

Сагиттальная и коронарная проекции применяются для оценки анатомических особенностей сухожилий. Аксиальные томограммы оптимальны для детализации морфологических аномалий, диагностики разрывов, воспаления, наличия жидкости в оболочках сухожилий, патологических изменений окружающих мягких тканей.

Выделяют 6 видов повреждений сухожилий: тендиоз, перитендиоз, теносиновит, разрыв, ущемление и дислокация. Эти состояния часто сочетаются друг с другом и перекрываются по клиническим, макроскопическим и гистологическим признакам.

МРТ характеристики тендиоза включают локальные участки утолщения сухожилия с повышением интенсивности сигнала в T1 TSE и PD TSE. Перитендиоз и теносиновит вызваны воспалением или механическим раздражением оболочки сухожилия и окружающих тканей. МРТ выявляет скопление жидкости, синовиальную пролиферацию, рубцевание внутри оболочки сухожилия или в окружающих мягких тканях (рис. 2, 3).



Рис. 2. Хронический тендиоз и перитендиоз ахиллова сухожилия. На FS PD FSE томограмме в сагиттальной проекции определяется неравномерное утолщение сухожилия (треугольные стрелки), отек окружающей жировой ткани (обычная стрелка).

Частичный разрыв сухожилия проявляется на T1 FSE или PD FSE последовательностях как участок, имеющий повышенную интенсивность сигнала. Полный разрыв визуализируется как дезорганизация сухожильных волокон.

Ущемление и дислокация сухожилий – редкое состояние, выявляемое, как правило, у моло-



Рис. 3. Теносиновит короткого сгибателя большого пальца стопы. На FS PD FSE томограмме в косой аксиальной проекции определяется выпот по ходу оболочки сухожилия короткого сгибателя большого пальца (обычная стрелка). Сухожилие характеризуется нормальным гипоинтенсивным сигналом (треугольная стрелка).

дых пациентов после недиагностированного повреждения лодыжки [3]. Механизм травмы обычно связан с сильным тыльным сгибанием, приводящим к разрыву фиброзных удерживателей, что позволяет сухожилию выскальзывать из костного канала (рис. 4).



Рис. 4. Дислокация сухожилия длинного сгибателя большого пальца стопы. На PD FSE томограмме в аксиальной проекции определяется пустая костная борозда сухожилия длинного сгибателя большого пальца (треугольная стрелка), сухожилие смещено кзади (обычная стрелка).

Эта категория изменений лучше всего выявляется на аксиальных МР-томограммах. Дополнительно встречаются костные эрозии от дислоцированного сухожилия, частичные разрывы сухожилия, переломы лодыжек или костей стопы, разрывы коллатеральных и межкостных связок.

Импинджмент-синдром

Хроническая боль в голеностопном суставе и стопе может быть следствием так называемого импинджмент-синдрома, возникающего на фоне повторных микротравм, деформаций стопы вследствие чрезмерных нагрузок, посттравматических изменений, плоскостопия, артроза

и др. Под импинджмент-синдромом понимают своеобразное нарушение биомеханики сустава, в результате которого происходит сдавление мягких тканей между смежными костными структурами. Характерная для этого патологического состояния хроническая нестабильность сустава провоцирует гетеротопическое разрастание синовиальных тканей, фиброзирование костных каналов, деформацию суставных поверхностей за счет остеофитов. В зависимости от локализации патологического процесса в голеностопном суставе выделяют передне-латеральный, передний и задний, синдесмоз-импичмент. В стопе к этой группе патологических изменений можно отнести синдром таранного синуса.

На МРТ обычно визуализируются жидкостной компонент и синовиальные разрастания в проекции дистальной части межберцового синдесмоза, внутри канала латеральной лодыжки, по передней и задней поверхностям голеностопного сустава, по ходу таранного синуса, которые имеют среднюю и высокую интенсивность сигнала в PD FSE импульсных последовательностях и отчетливо выявляются на томограммах с подавлением сигнала от жира (рис. 5).

Чувствительность МРТ в первичной диагностике импинджмент-синдрома при наличии выраженной клинической картины и в острый период воспаления составляет 92-94%, снижа-

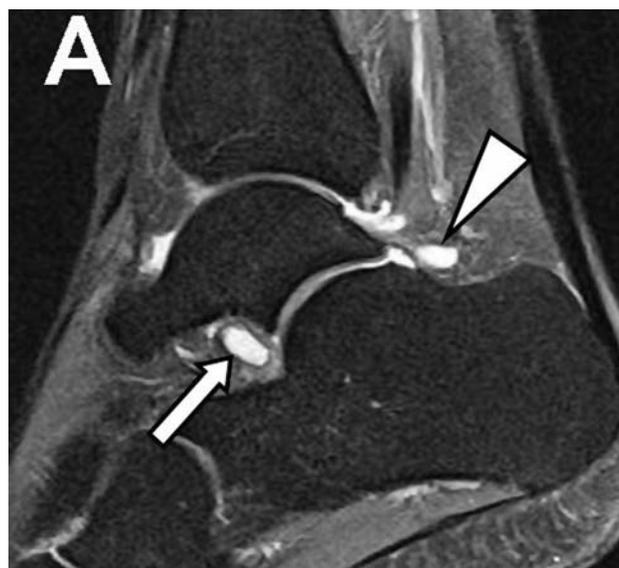


Рис. 5. Сочетание заднего импинджмент-синдрома и синдрома таранного синуса у профессионального спортсмена с жалобами на боль в голеностопном суставе без анамнеза острой травмы. А: Сагиттальная FS PD FSE томограмма показывает синовиальные кистозные разрастания по задней поверхности голеностопного сустава (треугольная стрелка) и в проекции таранного синуса (обычная стрелка).

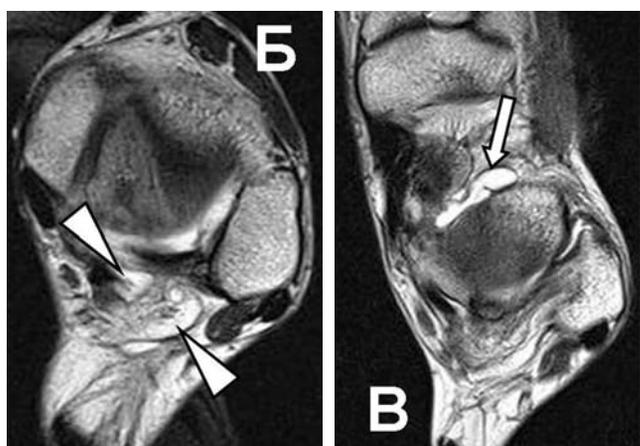


Рис. 5 Б: синовиальные кисты в нижней части межберцового синдесмоза (треугольные стрелки) на PD FSE томограмме в аксиальной проекции. В: синовиальные кисты в проекции таранного синуса (обычная стрелка) на PD FSE томограмме в аксиальной проекции. Тот же пациент.

ясь до 56-60% при стихании симптомов [4]. С учетом этого, исследование целесообразно назначать в острый период заболевания, а также для контроля регрессии изменений на фоне лечения.

Контузия кости

В острую стадию контузия кости (костный ушиб) проявляется на МРТ в виде ретикулярных зон гипоинтенсивного сигнала в T1 FSE и гиперинтенсивного сигнала в FS PD FSE, что связано с трабекулярными микропереломами, отеком и кровоизлияниями внутри костного мозга (рис. 6).

Костные контузии подвергаются обратному развитию в течение 8-12 недель. В большинстве случаев рентгенологические данные негативны.

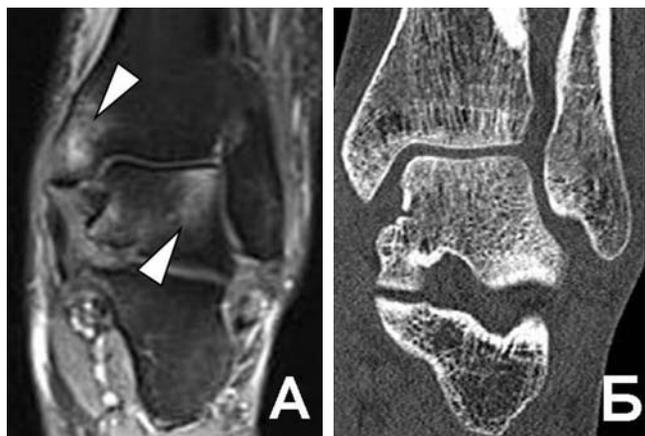


Рис. 6. Контузия кости, 7-е сутки после травмы. А: FS PD FSE томограмма в коронарной проекции отображает зоны повышения сигнала костного мозга в области медиальной лодыжки и блока таранной кости (треугольные стрелки). Б: на компьютерной томограмме в коронарной проекции нарушения целостности костной структуры не выявляется.

Выявление на МРТ костных контузий имеет большое клиническое значение, т.к. в случае продолжения стрессового воздействия на контуженную кость может произойти перелом [5].

Стрессовые переломы

Стрессовые переломы имеют излюбленную локализацию: диафиз второй плюсневой кости, пяточная кость, реже ладьевидная и таранная кость. Стрессовому перелому предшествует состояние, известное как стрессовый ответ. При нем внутри участка кости наблюдаются отек, активизация остеокластов, что проявляется на МРТ как аномальное повышение интенсивности сигнала костного мозга на томограммах в FS PD FSE импульсной последовательности, схожее с костной контузией.

В случае продолжения стрессового воздействия МР-картина демонстрирует неравномерную, гипоинтенсивную во всех импульсных последовательностях линию перелома внутри зоны отека. Формирование периостальной костной мозоли начинается вскоре после перелома и визуализируется на МРТ как гипоинтенсивная линия, параллельная кортикальному слою и представляющая собой приподнятую надкостницу (рис. 7).

МРТ обладает наибольшей чувствительностью (96-97%) и специфичностью (98%) в выявлении стрессовых переломов на ранней стадии [1].



Рис. 7. Маршевый перелом. А: Рентгенограмма левой стопы в прямой проекции. Участок неравномерного утолщения диафиза второй плюсневой кости (стрелка), линия перелома четко не прослеживается. Б: FS PD FSE томограмма в косой коронарной проекции показывает повышение сигнала от костного мозга в области диафиза второй плюсневой кости (нижняя стрелка), гипоинтенсивную линию перелома (обычная стрелка) и периостальную реакцию (треугольная стрелка).

Остеохондральные повреждения

В основе остеохондральных повреждений лежат единичные или множественные травмирующие моменты, что приводит к частичному или полному отделению остеохондрального фрагмента с возможным исходом в остеонекроз.

Остеохондральные повреждения голеностопного сустава часто выявляются в своде блока таранной кости, могут сочетаться с разрывом коллатеральных связок (рис. 8). Berndt и Harty классифицировали остеохондральные повреждения блока таранной кости на 4 стадии на основе целостности суставного хряща и состояния субхондрального фрагмента [6].

По существу МРТ является единственным методом, дающим исчерпывающую информацию о размере и локализации повреждения, состоянии покровного суставного хряща, конгруэнтности суставных поверхностей, жизнеспособности костного фрагмента, стабильности или степени восстановления между остеохондральным фрагментом и местом-донором, локализации костного фрагмента при его смещении в полость сустава [7].

Оптимальная импульсная последовательность для выявления остеохондральных повреждений до сих пор не определена. Некоторые авторы [1] отдают предпочтение FS PD FSE и T1 FSE методикам в сочетании с тонкими срезами. Ряд авторов также рекомендует внутрисуставное введение препаратов гадолиния для улучшения визуализации остеохондральных повреждений [7].

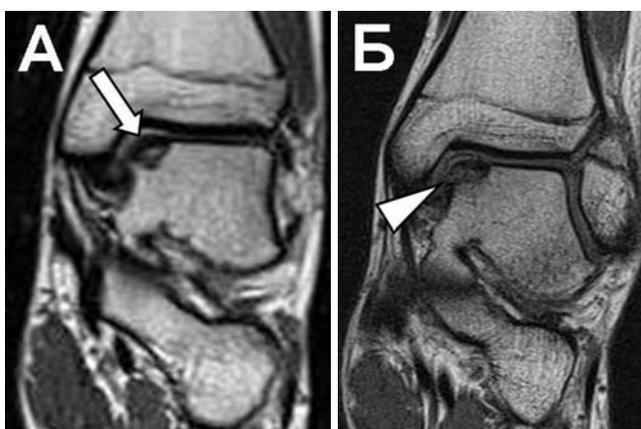


Рис. 8. T1 TSE томограммы в коронарной проекции пациента с жалобами на боль в голеностопном суставе без анамнеза острой травмы. А: В своде блока таранной кости определяется участок формирования костного фрагмента, покрытый суставным хрящом [обычная стрелка]. Б: Тот же пациент, через 1 месяц. Отмечается перелом суставного хряща в медиальном отделе, нестабильность фрагмента с небольшим смещением (треугольная стрелка).

Остеонекроз

Посттравматический остеонекроз чаще всего развивается в таранной кости как результат перелома шейки таранной кости в сочетании с повреждением сосудистой ножки на уровне таранного синуса. Остеонекроз ладьевидной кости предплюсны встречается в детском возрасте (болезнь Келера) и проявляется склерозом, неоднородностью структуры и фрагментацией кости в зоне интереса. Форма остеонекроза ладьевидной кости также описана у взрослых (Mueller-Weiss синдром). Чаще страдают женщины, процесс нередко носит двусторонний характер, при этом патологические изменения начинаются в латеральной части ладьевидной кости.

Особый вариант остеонекроза – остеохондропатия головок плюсневых костей (синонимы: болезнь Келера II, болезнь Фрейберга). Заболевают лица женского пола, чаще в возрасте 12-18 лет. Патологический процесс локализуется в области головок плюсневых костей. Обычно поражается головка II плюсневой кости, в 10-15% случаев – головка III плюсневой кости и реже головка IV плюсневой кости. В 10% случаев в процесс вовлечены несколько плюсневых костей [8]. Предполагаемый этиологический фактор заболевания – нарушение кровоснабжения кости в результате острых или хронических травм, наличия поперечного и продольного плоскостопия.

Заболевание проходит несколько стадий и начинается с асептического некроза головки плюсневой кости. В дальнейшем происходит изменение конфигурации суставной поверхности головки и ее фрагментация. Процесс заканчивается формированием остаточной деформации и остеоартрозом в отдаленном периоде (рис. 9).

Зоны неоднородной интенсивности МР-сигнала костного мозга являются характерными признаками ранней стадии остеонекроза еще до наступления субхондрального перелома и деформации суставной поверхности. Рентгенологические данные на этом этапе негативны. В дальнейшем, при прогрессировании заболевания, данные МРТ важны для оценки наличия, размеров, жизнеспособности костного фрагмента, степени изменения суставных поверхностей.

Заключение

Адекватное и своевременное лечение патологических изменений голеностопного сустава



Рис. 9. А: FS PD TSE томограмма правой стопы в косой сагиттальной проекции 16-летней пациентки с жалобами на боль в основании пальцев при отсутствии острой травмы. При первичном исследовании выявляется неоднородность МР-сигнала от костного мозга головки 3 плюсневой кости (треугольная стрелка) и выпот в плюсне-фаланговом сочленении (обычная стрелка). Б: FS PD TSE томограмма правой стопы в косой сагиттальной проекции через 1 месяц. Отмечается уплощение суставной поверхности головки 3 плюсневой кости (треугольная стрелка), без костной фрагментации, что расценивается как хороший прогностический признак. В: рентгенограмма в прямой проекции, выполненная через 1 месяц, впервые демонстрирует уплощение головки 3 плюсневой кости без костной фрагментации (обычная стрелка).

и стопы определяет исход заболевания, в связи с чем их ранняя диагностика приобретает особое значение.

Магнитно-резонансная томография по сравнению со смежными методами дает лучшую визуализацию мягких тканей, а также позволяет определить костные изменения на ранней стадии, дополняя, а иногда превосходя рентгенологические данные. Отсутствие стандарта показаний к назначению МРТ затрудняет широкое внедрение метода, однако в общих чер-

тах можно выделить несколько направлений, при которых показано это дорогостоящее исследование: 1) первичное выявление патологического процесса мягких тканей; 2) ранняя диагностика костной патологии (в качестве дополнительного диагностического метода); 3) детализация патологического процесса при уже установленном диагнозе, определение стадии заболевания; 4) контроль эффективности лечения, динамическое наблюдение на основе данных предыдущих МРТ-исследований.

Литература:

1. Alison R.S., Thomas L.P. Practical MRI of the Foot and Ankle. N.Y. 2001.
2. Bearcroft P.W., Guy S., Bradley M., Robinson F. MRI of the ankle: effect on diagnostic confidence and patient management. AJR 2006; 187(5): 1327-31.
3. Michael P.R., Brian G.D. Magnetic Resonance Imaging of the Foot and Ankle. Am Acad Orthop Surg J. 2001; 9: 187-199.
4. Anzilotti K., Schweitzer M.E., Hecht P. et al. Effect of foot and ankle MR imaging on clinical decision making. Radiology. 2006; 201: 515-517.
5. Elias I., Zoga A.C., Raikin S.M. Bone stress injury of the ankle in professional ballet dancers seen on MRI. BMC Musculoskelet Disord. 2008; 3(28): 29-39.
6. Berndt A.L., Harty M. Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. J Bone Joint Surg Am. 1959; 41: 988-1020.
7. Naran K.N., Zoga A.C. Osteochondral lesions about the ankle. Radiol Clin North Am. J 2008; 46(6): 995-1002.
8. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд./ Под ред. Б. В. Петровского. М.; 1979; Т.10: 244.

Информация об авторах:

Звёздкина Елена Александровна – врач-рентгенолог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ассистент кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики ИГК ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-64-98, (495) 396-31-40, e-mail: zvezdkina@yandex.ru

Лесняк Виктор Николаевич – зав. рентгенологическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующий кафедрой рентгенологии и ультразвуковой диагностики ИГК ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-63-91, e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru

Силин Антон Юрьевич – врач-рентгенолог, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Тел.: (495) 395-64-98, (495) 396-31-40.