

ВЕСТНИК

НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
издается с 2006 г. выходит 4 раза в год

Главный редактор
Ю.Л. Шевченко

**Заместитель
главного редактора**
С.А. Матвеев

Редакционная коллегия

К.Г. Апостолиди, В.Н. Балин, С.А. Бойцов,
П.С. Ветшев, М.Н. Замятин, Е.Б. Жибурт,
Р.А. Иванов (отв. секретарь), О.Э. Карпов,
Е.Ф. Кира, В.М. Китаев, М.Н. Козовенко,
А.Н. Кузнецов, Л.В. Попов, А.А. Старченко,
Ю.М. Стойко, В.П. Тюрин, В.Ю. Ханалиев,
Л.Д. Шалыгин, М.М. Шишкин

Редакционный совет

С.Ф. Багненко, Ю.В. Белов, Е.А. Войновский,
Н.А. Ефименко, А.М. Караськов, И.Б. Максимов,
Ф.Г. Назыров, А.Ш. Ревизвили, Р.М. Тихилов,
А.М. Шулушко, Е.В. Шляхто, Н.А. Яицкий

В журнале освещаются результаты научных исследований в области клинической и теоретической медицины, применение новых технологий, проблемы медицинского образования, случаи из клинической практики, вопросы истории медицины. Публикуется официальная информация, мини-обзоры научной медицинской литературы, справочные материалы, хроника. Является рецензируемым изданием.

Журнал рекомендован ВАК министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

Все статьи публикуются бесплатно.

Учредитель



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Рег. свид. ПИ № ФС77-24981 от 05 июля 2006 г.

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения издателя.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
© НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2011 г.

Адрес редакции

105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
тел./факс (495) 464-1054
e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru

Тираж 1000 экз. Отпечатано в ООО «Момент»
г. Химки, ул. Библиотечная, 11

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 3 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., МАТВЕЕВ С.А., ГУДЫМОВИЧ В.Г.**
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОХИРУРГИЯ: ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
- 10 **ХАЙРУТДИНОВ Е.Р., ШУГУШЕВ З.Х., МАКСИМКИН Д.А., ФАЙБУШЕВИЧ А.Г., БАРАНОВИЧ В.Ю., ВЕРЕТНИК Г.И., ТАРИЧКО Ю.В.**
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИБС С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
- 15 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., ВЕТШЕВ П.С., САНАДЗЕ А.Г., АБЛИЦОВ А.Ю., СИДНЕВ Д.В., ДЕДАЕВ С.И., МАГОМЕДОВ Б.А.**
АНТИТЕЛА К АЦЕТИЛХОЛИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИЕЙ
- 20 **ДЕЕВ Р.В., КАЛИНИН Р.Е., ЧЕРВЯКОВ Ю.В., ГРЯЗНОВ С.В., МЖАВАНДЗЕ Н.Д., КИСЕЛЕВ С.Л., ИСАЕВ А.А., ШВАЛЬБ П.Г., СТАРОВЕРОВ И.Н., НЕРСЕСЯН Е.Г.**
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «НЕОВАСКУЛГЕН» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: 1 ГОД НАБЛЮДЕНИЙ
- 26 **МАЗАЙШВИЛИ К.В., ХЛЕВТОВА Т.В., КУТИДЗЕ И.А., МОРЕНКО Д.Н.**
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ
- 31 **МАЛАХОВ Ю.С., БАТРАШОВ В.А., АВЕРЬЯНОВ Д.А., ИВАНОВ А.В., СТЕПАНЮК А.В., КОЗОВОЙ И.Я., ГОНЧАРОВ Е.А., ФОМИЧЕВ Д.О.**
САНИРУЮЩИЕ И ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА СТОПЕ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ IV СТЕПЕНИ
- 37 **ШИШКИН М.М., ГАДЖИЕВА К.Т., ЮЛДАШЕВА Н.М., САКИНА Н.Л., ДОНЦОВ А.Е.**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПО ПОВОДУ ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
- 41 **АПОСТОЛИДИ К.Г., КРАЙНИК И.В., БЕКША И.С., ЕПИФАНОВ С.А., МИХАЙЛОВ В.В., КРАЙНИК А.И.**
ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛКОВО-ТРОМБОЦИТАРНО-ХРЯЩЕВОЙ МЕМБРАНЫ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ПРИ УСТРАНЕНИИ ДЕФОРМАЦИИ И ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА
- 46 **РОМАН Л.Д., КАРАЧУН А.М., САМСОНОВ Д.В.**
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ И ПАЛЛИАТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА
- 49 **СТОЙКО Ю.М., ЛЕВЧУК А.Л., СТЕПАНЮК И.В., ФЕДОТОВ Д.Ю.**
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
- 54 **ИВАНОВ А.К., КОЗЛОВ Ю.А., МАТВЕЕВ С.А.**
ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ
- 61 **РАМАЗАНОВА А.Р., ПОПОВИЧ В.К., ДОБРОВОЛЬСКИЙ С.Р.**
РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
- 65 **ИВАНОВ В.В., ПУЧКОВ К.В.**
ОДНОМОМЕНТНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ
- 69 **ЖИБУРТ Е.Б., ШЕСТАКОВ Е.А., КАРАБАЕВ А.В.**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ: РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА
- 72 **ЧЕРНАВСКИЙ С.В., ФУРСОВ А.Н., ПОТЕХИН Н.П., ЯКОВЛЕВ В.Н.**
ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ
- 76 **ЛЕВКИН В.В., ХАРНАС С.С., ЗАВОДНОВ В.Я., ОХОТНИКОВА Н.Л., ЛОЩЕНОВ В.Б., ВОЛКОВА А.И., АГАФОНОВ В.В., ПАТОКА Е.Ю., МЕЛЕНТЬЕВ А.А.**
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС (5-АМИНОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА)

BULLETIN

of PIROGOV

NATIONAL MEDICAL & SURGICAL
CENTER

THEORETICAL & PRACTICAL JOURNAL
PUBLISHED SINCE 2006 4 ISSUES PER YEAR

Editor-in-Chief

Yury L. Shevchenko

Deputy Editor-in-Chief

Sergey A. Matveev

Editorial Board

K.G. Apostolidi, V.N. Balin, S.A. Boytsov,
P.S. Vetshev, M.N. Zamyatin, E.B. Zhiburt,
R.A. Ivanov (*Executive Secretary*), O.E. Karpov,
E.F. Kira, V.M. Kitaev, M.N. Kozovenko,
A.N. Kuznetsov, L.V. Popov, A.A. Starchenko,
Yu.M. Stoyko, V.P. Tyurin, V.Yu. Khanaliev,
L.D. Shalygin, M.M. Shishkin

Editorial Council

S.F. Bagnenko, Yu.V. Belov, E.A. Voynovsky,
N.A. Efimenko, A.M. Karaskov, I.B. Maximov,
F.G. Nazyrov, A.Sh. Revishvili, R.M. Tikhilov,
A.M. Shulutko, E.V. Shlyakhto, N.A. Yaitsky

This Journal is focused on publishing the results of scientific researches in the field of clinical and theoretical medicine, application of new technologies, problems of medical education, cases from clinical practice, questions of history of medicine. The official information, mini-reviews of the scientific medical literature, reference information, current events are also published.

Publisher



PIROGOV NATIONAL
MEDICAL & SURGICAL
CENTER

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means without permission in writing of the publisher.

Publisher does not bear the responsibility for content of advertisement materials.

© Pirogov National Medical & Surgical Center, 2011

Editorial Board Address

70, Nizhnaya Pervomayskaya St., 105203 Moscow Russia
tel./fax +7 (495) 464-1054
e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- МИХАЙЛЕНКО А.А., КУЗНЕЦОВ А.Н., АНОШИНА Е.А., ЛЕОНОВА Е.В., ИЛЬИНСКИЙ Н.С.**
81 ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АКИНЕТИКО-РИГИДНЫЙ СИНДРОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕФЛЕКСЫ
- ШИХКЕРИМОВ Р.К., САВИН А.А., ВЕЛЬШЕР Л.З., СТАХАНОВ М.Л., СТУЛИН И.Д., САВИН Л.А., СТРАЖЕВ С.В.**
86 ПАТОЛОГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СОСУДИСТО-НЕРВНОГО ПУЧКА В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА
- АБРАМОВ А.Ю., ЕСЕЛЕВИЧ С.А., КУЛАКОВ А.А., НИКИТИН А.А., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ М.Е., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ В.Е.**
91 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ РАБОТАЮЩИХ
- ТЕПЛЯКОВА Е.Д., САВИСЬКО А.А., ШЕСТОПАЛОВ А.В., НЕЛАСОВ Н.Ю., ТАРАСОВА Н.Е., ПАРМОН С.П.**
95 РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРИТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
- КАЗАКОВ С.П., ЗАБОТИНА Т.Н., КУШЛИНСКИЙ Н.Е.**
101 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОК С ТКАНЕВЫМИ ОБЩИМИ МАРКЕРАМИ, УЧАСТВУЮЩИМИ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ, ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНЫМИ АДЕНОМАМИ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ГЛОБА Е.И., ЗЕМЛЯНОЙ А.Б., БАТКАЕВ Э.А.**
106 ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
- САРАП П.В., МАКАРЕНКО Т.А., ЦХАЙ В.Б., ДАТАШВИЛИ С.С.**
111 ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- СОКОЛОВА О.В.**
116 ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ
- КУРАСОВ Е.С., КОБОЗОВА К.А.**
122 КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
- РОЙТБЕРГ Г.Е., КРЕЙМЕР В.Д., ТАРАБАРИН С.А., МАКОЛИН И.А., СТАРИКОВА Н.Е., РУДАКОВА И.М., ХОМЯКОВА И.А.**
126 ЛАЗЕРНАЯ КОНФОКАЛЬНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ – НОВЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., ПОПОВ Л.В., КУЧЕРЕНКО В.С., ГУДЫМОВИЧ В.Г., ВОЛКОВА Л.В., ГЕРАЩЕНКО А.В., СЕМЯШКИН А.М.**
131 РЕКОНСТРУКЦИЯ КОРНЯ АОРТЫ В МОДИФИКАЦИИ МЕТОДА YAMAGUCHI КАК СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА С УЗКИМ ФИБРОЗНЫМ КОЛЬЦОМ
- ШАРЫКИН А.С., ШИЛЫКОВСКАЯ Е.В., ПОПОВА Н.Е.**
132 УСПЕШНОЕ УСТРАНЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У РЕБЕНКА С РАБОДОМИОМЫОМ СЕРДЦА
- ЛИНЧАК Р.М., ДОГАДОВА Т.В., ЖИРОВА Л.Г.**
135 АТИПИЧНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
- ИОНКИН Д.А., КАРМАЗАНОВСКИЙ Г.Г., СТЕПАНОВА Ю.А., ШУРАКОВА А.Б., ЖУРЕНКОВА Т.В., ЩЕГОЛЕВ А.И., ДУБОВА Е.А.**
137 РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ: МАЛИГНИЗАЦИЯ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ И МЕТАСТАЗЫ В СЕЛЕЗЕНКУ

ХРОНИКА

- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., МАТВЕЕВ С.А., ШАЛЫГИН Л.Д., ГУДЫМОВИЧ В.Г.**
144 М.В. ЛОМОНОСОВ – ОСНОВОПОЛОЖНИК КЛАССИЧЕСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ (К 300-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОХИРУРГИЯ: ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.12-089-002.3:616.94

Резюме

Изложена история гнойно-септической кардиохирургии.

Ключевые слова: гнойно-септическая кардиохирургия, внутрисердечная инфекция, история.

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОХИРУРГИЯ: ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.

Изложена история гнойно-септической кардиохирургии.

Ключевые слова: гнойно-септическая кардиохирургия, внутрисердечная инфекция, история.

Успешное развитие патоморфологии и инфектологии в конце XIX – начале XX веков создало предпосылки к современным представлениям о природе взаимодействия между микроорганизмом и организмом человека. Крупнейшие достижения естествознания, к которым можно отнести открытие Уильямом Гарвеем кругов кровообращения, а Антонием Левенгуком микроскопа явились основой для систематизации знаний о внутрисердечной инфекции, начало которой блестяще положил в своих галстонианских лекциях Уильям Ослер. Дальнейший прогресс изучения этой проблемы неразрывно связан с новыми микробиологическими открытиями (Марцинковский Е.И., 1896; Lenhartz H., 1901; Schottmüller H., 1910; Libman E., Celler B., 1910 и другие) [2, 4].

Расцвет антимикробной химиотерапии, начавшийся с открытием первого антибактериального препарата – пеницилина в 1944 году – породил надежду на разрешение трудных проблем в лечении больных инфекционным эндокардитом (ИЭ). Однако эти надежды не вполне оправдались. Появились штаммы возбудителей, резистентные к антибиотикам, изменилась реактивность организма [4].

Создание и первое клиническое применение искусственного клапана сердца Чарльзом Хуфнагелем в октябре 1952 года, а затем и успешное внедрение Гиббоном искусственного кровообращения в мае 1953 года открыли новую главу в лечении патологии сердца. Столь мощные средства, значительно расширяющие возможности кардиохирургов, безусловно, ставили вопрос о необходимости коррекции пороков сердца, осложненных внутрисердечной инфекцией. Так, в 1961 году американский хирург Джером Кей выполнил санацию и ушивание перфорации створки трикуспидального клапана у одного из пациентов – наркомана с развившимся грибковым эндокардитом [8]. Однако, началом эры лечения внутрисердечной инфекции, по-видимому, следует считать 5 сентября 1963 года, когда хирургическая бригада из Медицинского центра Дюкского университета под руководством Эндрю Уоллеса (Andrew Wallace) выполнила впервые протезирование аортального клапана протезом Старра в связи с развитием у 45-летнего пациента ИЭ. Следует отметить,

что практически одновременно кардиохирург Томас Йеш (Thomas Yeh) с коллегами из Медицинского колледжа Джорджии (США) также сообщили о серии пациентов (6 больных) с ИЭ, которые подверглись оперативному лечению с хорошим по тем временам клиническим результатом (выжило 4 пациента) [4, 11]. Безусловно, первые попытки лечения столь тяжелой категории пациентов столкнулись с огромными трудностями как до операции, так и во время вмешательства и в послеоперационном периоде. Однако, самое главное, сформулированы три основных показания к хирургии внутрисердечной инфекции: сепсис с внутрисердечным очагом, прогрессирование сердечной недостаточности и развитие эмболических осложнений. Эти операции положили начало активному подходу к лечению данной категории больных. Однако еще долгие годы внутрисердечная инфекция, как правило, была случайной интраоперационной находкой для большинства кардиохирургов, а многие, оперируя, даже и не подозревали, что вмешиваются на инфицированных сердечных структурах.

Проблема лечения больных ИЭ перестала быть чисто терапевтической. Применение рентгеновского излучения, электрокардиографии, и, особенно, открытие ультразвуковой диагностики оказали огромное влияние на развитие диагностики инфекционного поражения сердца. Активное же внедрение кардиохирургических технологий сделало возможным претворение в жизнь новой концепции борьбы с внутрисердечной инфекцией, а именно предоставило широкие возможности полноценной хирургической санации внутрисердечного инфицированного очага.

Решения фундаментальных вопросов патогенеза, морфологии, широкомасштабные экспериментальные исследования развития и течения внутрисердечной инфекции позволили по-новому взглянуть на проблему лечения этой тяжелейшей, и практически до недавнего времени зачастую бесперспективной категории пациентов. Полученные результаты полностью обосновали необходимость активной хирургической тактики и безысходность лечения без проведения адекватной интраоперационной санации. Глубокие клинические исследова-

ния позволили разработать до тончайших подробностей технологию как оперативного вмешательства при ИЭ, так и программы ведения пациентов – от предоперационной подготовки до реабилитационного лечения и диспансерного наблюдения. Накопленный огромный клинический, патофизиологический, патоморфологический материал создал фундамент для развития нового современного направления в кардиохирургии. В конце 80-х гг. прошлого века Ю.Л. Шевченко обосновано и введено понятие «гнойно-септическая кардиохирургия».

Анализ многолетней (более 30 лет) целенаправленной работы позволил рассматривать «гнойно-септическую кардиохирургию» как отдельный раздел кардиохирургии, задача которого направлена на интеграцию усилий врачей и лечебных учреждений различного профиля в оказании эффективной медицинской помощи весьма значительной категории наиболее тяжелобольных. Аргументами в пользу этого обособления являются:

1. Специфика контингента больных.
2. Особенности диагностики.
3. Особенности хирургического вмешательства на сердце при активном инфекционном процессе.
4. Проведение экстракорпорального кровообращения в санирующем режиме.
5. Осуществление иммунокоррекции в до- и послеоперационном периодах.
6. Выраженность нарушений системы гемостаза при гнойно-септическом процессе в сердце.
7. Необходимость длительного лечения и реабилитации в условиях специализированных отделений и диспансерного наблюдения кардиолога, инфекциониста и терапевта.

Специфика контингента больных с внутрисердечной инфекцией

В современных условиях клиническое проявление внутрисердечной инфекции приобрело определенные особенности:

- взаимодействие макро- и микроорганизма происходит в условиях раннего начала антибактериальной терапии;
- давно вышедшее из-под контроля медицинских работников применение населением антибиотиков широкого спектра действия (в силу их доступности и коммерческой рекламы) обуславливает непредсказуемую селекцию микроорганизмов;
- патологический процесс развивается на фоне иммунодефицита;
- возросла роль аллергизации в развитии генерализованных форм инфекции;
- увеличилась доля подострых форм внутрисердечной инфекции с атипичным и малосимптомным течением [2, 3, 10].

Современный анализ патоморфологической и клинической картины, характера поражений при ИЭ у больных в настоящее время позволил выделить несколь-

ко направлений в изменении морфологических особенностей течения внутрисердечной инфекции. Во-первых, отмечается существенное увеличение среднего возраста пациентов (с 35 до 58–60 лет). Количество больных внутрисердечной инфекцией, относящихся к возрастной категории старше 60 лет возросло с 10% до 55%.

Широкое внедрение современных антибактериальных препаратов, а также активная хирургическая тактика в отношении больных ИЭ позволили снизить количество деструктивных форм ИЭ с 40–50% до 20–40% в зависимости от характера течения заболевания, микрофлоры, вида пораженной структуры сердца и т.д., сопровождающееся снижением частоты сочетанного поражения других органов-мишеней инфекции: почек, легких, органов брюшной полости и др.

Без сомнения, ИЭ – заболевание, социально обусловленное. Отмечен существенный рост заболеваемости ИЭ в периоды кризисов, войн и лихолетий. В современных условиях это связано также и с прогрессированием таких негативных социальных явлений, как наркомания, алкоголизм и др. [1]. Более того, несовершенство системы оказания медицинской помощи пациентам, ранее оперированным на сердце, также способствует увеличению частоты развития протезных эндокардитов у этой категории пациентов.

Что же изменилось в структуре ИЭ к началу XXI века?

- Отмечается рост числа больных первичным ИЭ с ранним и быстрым разрушением клапанного аппарата.
- Появилась большая группа нозокомиальных ИЭ (после протезирования ИКС, на фоне электрокардиостимуляции, развившихся в результате кавакатетеризации, на фоне гемодиализа и др.), плохо поддающихся антибиотикотерапии.
- Увеличилось число очень молодых больных ИЭ на фоне наркомании (например, до 54,8% при поражении ТК [1]).
- Среди больных ИЭ увеличилось число престарелых пациентов, т.к. возросла частота ИЭ на фоне мукоидной или миксоматозной дегенерации или склеротического поражения клапанного аппарата.
- Значительно увеличилось число «фоновых» или сопутствующих заболеваний у пациентов с ИЭ (гепатит, СПИД, дисбактериоз кишечника, развившийся в результате нерациональной антибиотикотерапии и т.д.) [1, 2, 3, 7, 10].

Учитывая особенности лечения внутрисердечной инфекции, впервые в нашей стране на базе клиники госпитальной хирургии, а впоследствии клиники сердечно-сосудистой хирургии им. академика П.А. Куприянова Военно-медицинской академии были созданы отделения гнойно-септической кардиохирургии, где в полном объеме были реализованы все принципы лечения больного с внутрисердечной инфекцией. Разносторонние по своей направленности исследования затронули как проблемы ангиогенного сепсиса, так и частные его варианты: ИЭ

при врожденном двустворчатом клапане аорты, абсцессы сердца, ИЭ правых камер сердца, прогнозирование в гнойно-септической кардиохирургии, протезный ИЭ и многое другое. Накопленный опыт представлен в первой в нашей стране монографии «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», также переведенной на английский язык и изданной за рубежом. Последовавшая серия монографических изданий, посвященных различным аспектам внутрисердечной инфекции, детализировали ряд важных клинических проблем гнойно-септической кардиохирургии.

Особенности диагностики внутрисердечной инфекции

Стремительное развитие эхокардиографии совершило настоящий переворот в диагностике внутрисердечной инфекции, избавив основную массу пациентов от инвазивных методов исследования, представляющих для этой категории больных чрезвычайно высокий риск. Ультразвуковая диагностика ИЭ ведет свою историю с 1973 года, когда впервые при М-модальном исследовании были выявлены вегетации на митральном клапане [6]. Появление ЭхоКГ совершило революцию в инструментальной диагностике ИЭ. За сравнительно короткий срок около 30 лет возможности ЭхоКГ значительно возросли, прежде всего

за счет внедрения плоскостных режимов изображения, цветового картирования и чреспищеводной эхокардиографии. В связи с разработкой принципиально новых диагностических ультразвуковых систем и режимов проведения ультразвукового исследования возможности ЭхоКГ значительно расширились (рис. 1). Сочетание ТТЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ позволяет выявить признаки ИЭ в 90–100% случаев [2, 3, 6, 7]. Однако, около 75–80% всех случаев ультразвуковой диагностики ИЭ приходится на ТТЭхоКГ, что объясняется её распространенностью, простотой и значительно возросшими за последнее время возможностями [5, 6]. Менее эффективна ТТЭхоКГ в диагностике ИЭ ИКС, абсцессов сердца и мелких плоскостных микробных вегетаций. Частота выявления ПИЭ при проведении ТТЭхоКГ не превышает 27–32% [6]. Чувствительность ТТЭхоКГ при выявлении параклапанных абсцессов варьирует от 18–32% до 70–80%, при достаточно высокой специфичности – 88–90% [2, 3, 6]. Недостаточно эффективна ТТЭхоКГ в диагностике начальных форм ИЭ. Чаще всего с её помощью выявляются микробные вегетации размером около более 3–4 мм, подвижные, прикрепленные к остаткам разрушенных створок клапанов на фоне развившейся клапанной недостаточности [3, 6].

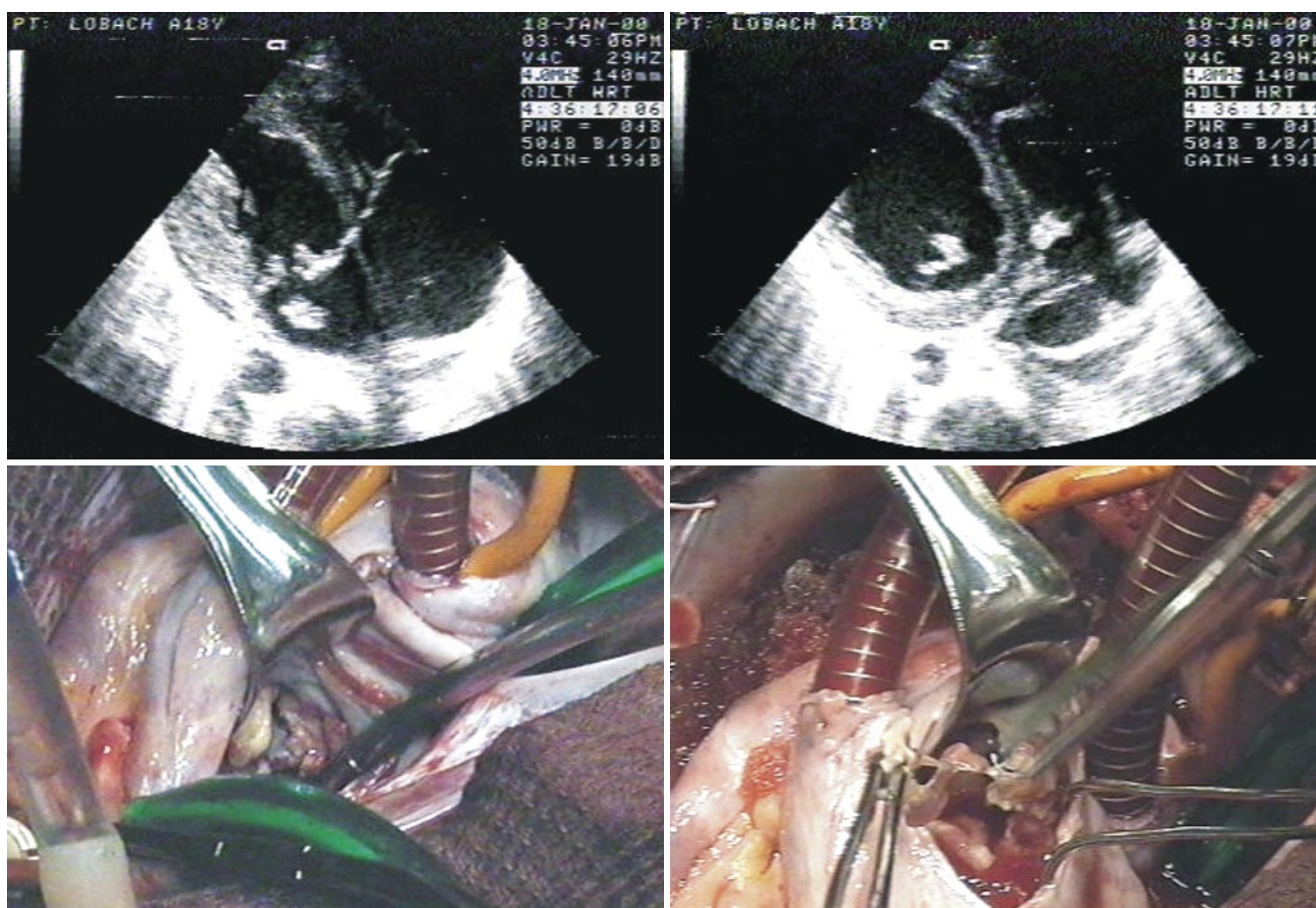


Рис. 1. Эхокардиограмма больного с ИЭ митрального и трискупиального клапанов. Слева сверху – вегетация на МК, справа сверху – вегетации на МК и ТК Интраоперационная ревизия. Слева внизу – вегетации на МК, справа внизу – на ТК

В настоящее время активно развиваются ультразвуковые диагностические технологии. К последним достижениям можно отнести появление программ трехмерной реконструкции сердца и внутрисердечных структур, работающих на основании получаемых при В-модальном исследовании данных, причем последние разработки в данной области уже позволяют получать трехмерное изображение в реальном режиме времени [5], применение интралюминарной (внутрисосудистой) внутрисердечной ЭхоКГ.

Учитывая особенности диагностики внутрисердечной инфекции, коллективом под руководством академика РАМН Ю.Л. Шевченко разработан детальный протокол ультразвукового обследования пациентов с подозрением на внутрисердечную инфекцию.

При ряде форм внутрисердечной инфекции (абсцессы сердца, протезный эндокардит и др.), когда ультразвуковая диагностика затруднена, возникла необходимость использования других методик. Наибольшую ценность среди них представляет использование меченных ^{99m}Tc антилейкоцитарных антител с последующим проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии через 6 и 24 часа. Чувствительность данной методики достигает 78% при специфичности 85% [9]. Важной особенностью метода является его специфичность при остром течении ИЭ с формированием параклапанного инфильтрата, возможность диагностики ИЭ ИКС. Это обусловлено тем, что целью для меченых лейкоцитов и свободных антилейкоцитарных антител являются вегетации, содержащие лейкоциты, а также воспалительные инфильтраты в эндокарде, миокардиальные и периваскулярные абсцессы.

Разработка протоколов исследования у больных ИЭ показала, что ОФЭКТ с помощью ^{99m}Tc -ГМПАО-аутолейкоцитов является простым, неинвазивным и весьма информативным методом в дифференциальной диагностике лихорадок неясного генеза у больных после протезирования клапанов сердца, и при отсутствии убедительных данных ЭхоКГ и КТ может служить методом выбора в ранней диагностике внутрисердечной инфекции (рис. 2) и экстракардиальных источников бактериемии у кардиохирургических больных.

Экспериментальное обоснование и особенности санации внутрисердечной инфекции

Впервые воспроизвести ИЭ в эксперименте удалось немецкому ученому Оттомару Розенбаху (Ottomar Rosenbach) (1878). Учитывая работы, доказывавшие инфекционную природу эндокардита, Джозеф Гранчер ввел термин «инфекционный эндокардит». Работы этих ученых по экспериментальному ИЭ позволили в 1885–1886 годах Йоханнесу Орту (Johannes Orth) в Германии, Вейшенбауму в Вене и отечественному киевскому микробиологу и патоморфологу В.К.Высоковичу разработать новую экспериментальную модель ИЭ. Экспериментальные исследования полностью доказали инфекционную природу

эндокардита и на многие десятилетия были прекращены. Новая серия экспериментальных работ выполнена в 70–80 гг. XX столетия, и посвящена была уже не столько доказательству инфекционной природы эндокардита, а изучению особенностей его патогенеза и возможностей выполнения санации внутрисердечного воспалительного процесса [4].

Многочисленные эксперименты с применением радиоизотопных методик и клинические исследования, выполненные Ю.Л. Шевченко, позволили по-новому понять особенности микробиологической диагностики внутрисердечной инфекции. Эти работы убедительно показали, что при ИЭ исключительно важное значение имеет бактериологическое исследование артериальной крови, напряженность бактериемии которой значительно выше венозной (рис. 2). Введя в повседневную клиническую практику строго обязательный бактериологический посев артериальной крови наряду с венозной был обеспечен существенный рост положительных гемокультур у больных ИЭ.

Работами Ю.Л. Шевченко обоснован и внедрен принцип комплексной санации камер сердца. Впервые в эксперименте показана безопасность и высокая эффективность химической санации раствором первомура (рис. 3). Безупречно выполненные опыты позволили также впервые применить этот антисептик у больных. На большом морфологическом материале была изучена динамика регенерации эндокарда. Для физической санации очагов деструкции в сердце (недоступных химической обработке) нами также впервые использован ультразвук [3, 4].

Концепция санирующего кровообращения как элемент общей санации организма при внутрисердечной инфекции

Нестандартный подход к проблеме внутрисердечной инфекции позволил Ю.Л. Шевченко разработать концеп-

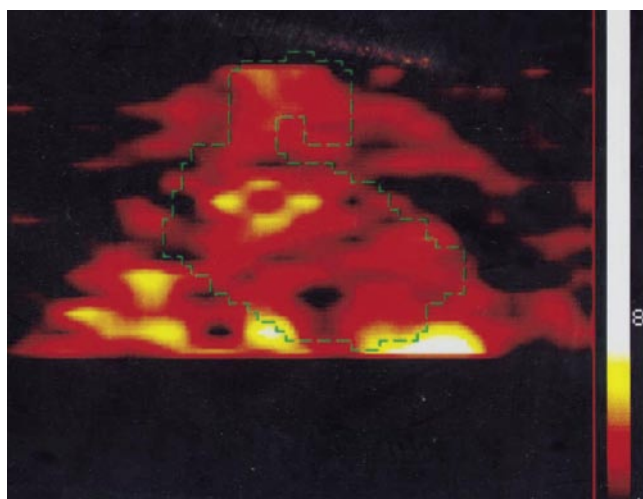


Рис. 2. Томосцинтиграмма сердца с ^{99m}Tc -аутолейкоцитами больного с протезом аортального клапана. Очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции протеза АК

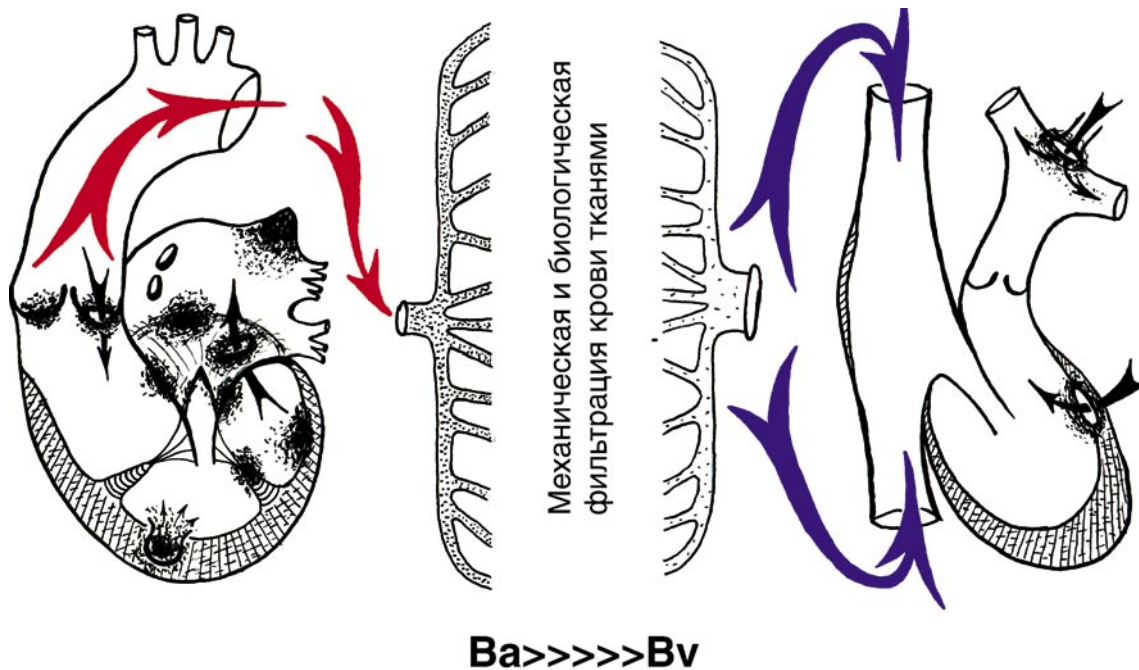


Рис. 3. Принципиальная схема механизма очищения крови, обуславливающего разницу между напряженностью артериальной (Ba) и венозной (Bv) бактериемией (Ю.Л. Шевченко, 1995) [3].

цию санирующего эффекта искусственного кровообращения. Эта концепция намного предвосхитила современные методы экстракорпоральной коррекции нарушений гомеостаза. Многолетний опыт хирургического лечения больных ангиогенным сепсисом с локализацией септического очага в сердце убедительно показал, что благодаря созданной им программе искусственное кровообращение из фактора риска фатальных осложнений превратилось в мощный лечебный фактор, обеспечивающий санацию всего организма.

Особенности профилактики внутрисердечной инфекции

Не одно десятилетие коллектив ведет поиск эффективных методов профилактики протезного ИЭ. На начальном этапе создавались сложные антибактериальные

отвердевающие композиции, которыми пропитывалась манжета клапанного протеза перед его имплантацией. В дальнейшем использовалось в качестве длительно действующего антисептика серебро в виде нити, которая внедрялась в оплетку протеза (рис. 4), создания специальной серебросодержащей ткани «Витлан», а позже – с помощью импрегнации протеза серебром. Последняя методика показала наибольшую эффективность (рис. 5) и была доведена до стадии промышленного производства таких клапанов. Внедрение в клиническую практику серебросодержащих клапанных протезов показало их высокую эффективность в профилактике рецидива внутрисердечной инфекции и развития протезного эндокардита. Частота этого грозного осложнения в настоящее время не превышает 2–4%.

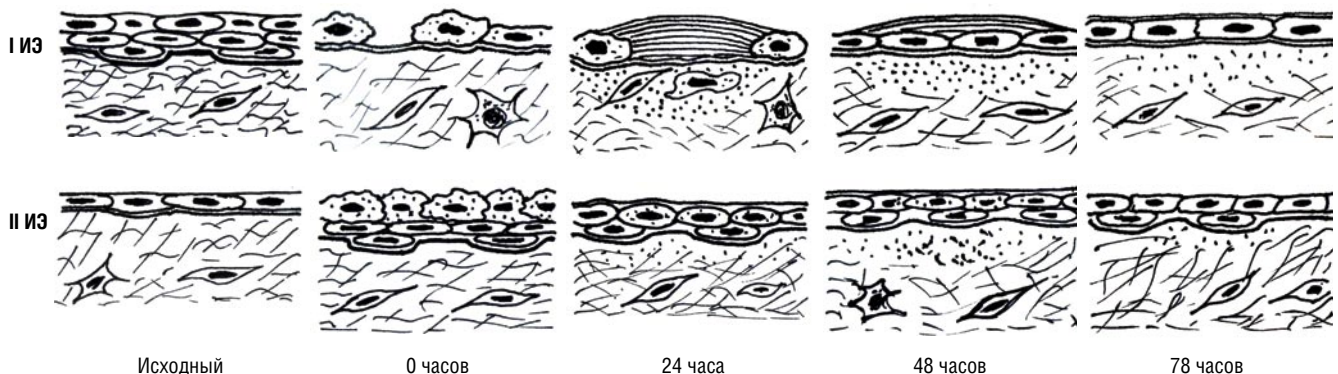


Рис. 4. Схема повреждения эндокарда первомуром и его восстановление у больных с первичным и вторичным ИЭ (Ю.Л. Шевченко, 1995) [3]

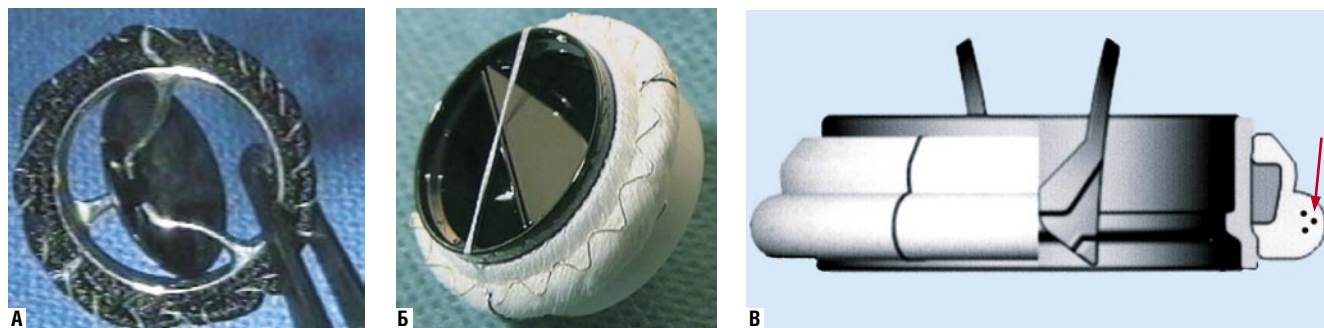


Рис. 5. Подготовленный к имплантации клапан. Манжета прошита серебряной нитью. А – клапан с манжетой, прошитой серебряной нитью ручным способом; Б – промышленно изготовленный клапан с манжетой, прошитой серебряной нитью; В – циркулярное прошивание манжеты искусственного клапана серебряной нитью (схема), стрелкой указано расположение серебряной нити

Проведенные комплексные морфологические и бактериологические исследования с анализом результатов оперативного лечения больных приобретенными пороками сердца, осложнившимися кальцинозом, позволили сделать исключительно важный практический вывод о том, что кальциевые депозиты в сердце – очаг хронической внутрисердечной инфекции (рис. 6). В эксперименте была показана перспективность применения лазерных технологий для декальцинации внутрисердечных структур. На основе изучения ближайших и отдаленных результатов оперативных вмешательств при хирургическом лечении пороков сердца разработаны критерии оценки резервов организма, позволяющие прогнозировать исходы операций, созданы оригинальные математические модели.

Эфферентные методы, коррекция гомеостаза и иммунокоррекция при внутрисердечной инфекции

Развивая широкомасштабные исследования в области трансфузиологии, совершен, по сути, революционный переворот в теоретическом обосновании трансфузионного обеспечения хирургического лечения больных с внутрисердечной инфекцией. Многочисленными бактериологическими исследованиями и комплексными клиническими обследованиями было убедительно доказано, что заготовка аутологичной крови и ее компонентов у этой категории пациентов не только возможна, но и что сама процедура эксфузии оказывает выраженный лечебный эффект в предоперационном периоде, а заготовленные аутологичные среды при строгом микробиологическом контроле позволяют во многих случаях полностью отказаться от трансфузий донорской крови и ее компонентов.

Особенности организации медицинской помощи и реабилитации пациентам с внутрисердечной инфекцией

Была разработана программа реабилитации и диспансерного наблюдения пациентов, перенесших ИЭ. Идеальной же моделью для организации лечения пациентов

с внутрисердечной инфекцией является современное многопрофильное лечебное учреждение, каким является Национальный Пироговский медико-хирургический Центр.

Правильная научно обоснованная организация комплексной реабилитации имеет огромное значение для снижения экономических затрат на лечение таких больных, снижения летальности и уменьшения расходов по социальному обеспечению перспективного контингента больных, оперированных в условиях внутрисердечной инфекции.

Заключение

Анализ многолетней работы позволил рассматривать «гнойно-септическую кардиохирургию» как отдельный раздел клинической медицины, задача которого направлена на интеграцию усилий врачей и лечебных учреждений различного профиля в оказании эффективной медицинской помощи весьма значительной категории наиболее тяжелобольных.

Активное внедрение принципов лечения больного с внутрисердечным очагом инфекции позволило добиться снижения летальности у этой категории пациентов до показателей, сравнимых с таковыми при неинфицированных пороках сердца. Все эти исследования ИЭ на протяжении 30 лет были преисполнены высочайшим драматизмом, разочарованием и новым обретением надежд в спасении каждого больного, ранее считавшегося обреченным.

Наш коллектив обладает самым большим в мире опытом хирургического лечения больных ИЭ (свыше 7 тысяч клинических наблюдений, из них 3,5 тысяч оперировано). В последние годы получены обнадеживающие результаты при применении импрегнации серебром протезов клапанов сердца для профилактики рецидива внутрисердечной инфекции.

Трудно переоценить вклад в решение проблем диагностики и хирургического лечения ИЭ, который сделали коллективы отечественных ученых: Е.И.Мешалкина, Б.А.Королева, Л.А.Бокерии, Г.И.Цукермана, Г.М.Соловьёва, Б.А.Константинова, Е.Е.Литасовой, В.И.Франце-

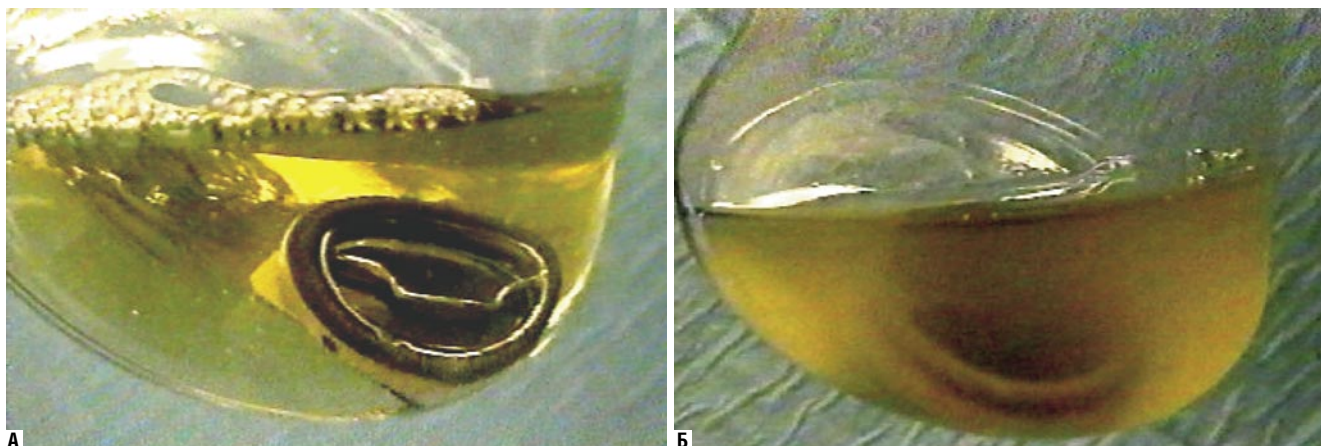


Рис. 6. Экспериментальная оценка эффективности серебросодержащих протезов. Вид серебросодержащего (А) и контрольного (Б) клапанов в мясопептонном бульоне через 6 суток инкубации в культуре микроорганизмов (*S. aureus*)



Рис. 7. Микроабсцесс, сформировавшийся вокруг кальцината. Окраска гематоксилином и эозином (x500)

ва, В.Т.Селиваненко и многих других. И, прежде всего коллективы, руководимые Ю.Л.Шевченко, которые в течение более чем 30 лет систематически исследовали все проблемы ИЭ: патогенез, патологическая анатомия, диагностика, хирургическое лечение, а также вопросы анестезии, реанимации, искусственного кровообращения, реабилитации и т.д. В итоге этот коллектив является мировым лидером в области гнойно-септической кардиохирургии.

Гнойно-септическая кардиохирургия, несмотря на свой официальный юный возраст, явилась апофеозом эволюции учения о внутрисердечной инфекции. В ней необоснованные надежды часто чередовались с глубочайшими разочарованиями. Лечение пациентов с ИЭ ложится тяжким экономическим бременем на здравоохранение, а перспективы улучшения ситуации на сегодняшний день исключительно в ранней диагностике и активной хирургической тактике.

Литература

1. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов – Новосибирск.: Экспресс-книга, 2002. – 176 с.
2. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 224 с.
3. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб.: Наука, 1995. – 230 с.
4. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудимович В.Г. История учения о внутрисердечной инфекции. – М.: Тип. РАЕН, 2009. – 40 с.
5. Binder T. Three-dimensional echocardiography – principles and promises // J. Clin. Basic Cardiol., 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 149–152.
6. Essop R. Transesophageal echocardiography in infective endocarditis the standard for the 1990s: [Review] // Am. Heart J. – 1995. – Vol. 130. – № 2. – P. 402–404.
7. Gahl K. Inektiose Endokarditis // Darmstadt: Hardcover, – 1994. – 396 p.
8. Kay J.H., Bernstein S., Feinstein D., Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open heart surgery // N Engl. J. Med. – 1961, Vol. 264, № 1. – P. 907–914.
9. Morguet A.J., Munz D.L., Ivancevic V. et al. Immunoscintigraphy using Technetium-99m labeled anti-NCA-95 antigranulocyte antibodies as an adjunct to echocardiography in subacute infective endocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 23, № 5. – P. 1171–1178.
10. Prendergast B.D., Tornos P. Surgery for infective endocarditis. Who and when? // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 1141–1152.
11. Wallace A.G., Young W.G., Osterhaut S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement // Circulation. – 1965. – Vol. 31, № 2. – P. 450–458.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИБС С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Хайрутдинов Е.Р.², Шугушев З.Х.^{1,2}, Максимкин Д.А.¹, Файбушевич А.Г.¹,
Баранович В.Ю.¹, Веретник Г.И.¹, Таричко Ю.В.¹

УДК: 616.12-005.4:616.132.2-036.8

¹ Кафедра госпитальной хирургии Российского Университета Дружбы Народов, Москва

² Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

Резюме

Проанализированы отдаленные результаты эндоваскулярного лечения 171 пациента с многососудистым поражением коронарного русла с использованием различных тактик реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, многососудистое поражение коронарного русла, полная реваскуляризация миокарда, функционально адекватная реваскуляризация миокарда.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (CHD) WITH MULTIVASCULAR DISEASE OF CORONARY ARTERY: LONG-TERM RESULTS

Khairutdinov E.R., Shugushev Z.Kh., Maksimkin D.A., Faibushevich A.G.,
Baranovich V.Yu., Veretnik G.I., Tarichko Yu.V.

Long-term results of endovascular treatment of 171 patients with multivascular disease of coronary artery have been analyzed using different tactics of myocardial revascularization.

Keywords: coronary heart disease, multivascular disease of coronary artery, complete myocardial revascularization, functionally adequate myocardial revascularization.

Введение

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) многососудистое поражение коронарного русла встречается чаще, чем поражение одной коронарной артерии. Согласно статистике от 40% до 60% эндоваскулярных вмешательств выполняется пациентам с многососудистым поражением коронарного русла [20, 21]. Проведенные ранее многочисленные рандомизированные исследования выявили преимущество операций коронарного шунтирования (КШ) перед чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) в отношении снижения частоты процедур повторной реваскуляризации миокарда, при одинаковых показателях летальности и частоты инфарктов миокарда [1, 12, 20, 21]. Внедрение в клиническую практику в начале XXI века стентов с лекарственным покрытием открыло новые возможности в лечении данной тяжелой категории пациентов и позволило снизить частоту повторных процедур реваскуляризации миокарда [14–19].

Одной из наиболее актуальных и не решенных проблем лечения многососудистого поражения коронарного русла в настоящее время остается выбор тактики реваскуляризации миокарда. Несмотря на то, что в сердечно-сосудистой хирургии придерживаются мнения, что полная реваскуляризация миокарда имеет существенное преимущество по сравнению с другими подходами к реваскуляризации миокарда, в настоящее время не проведено ни одного крупного проспективного рандомизированного исследования, которое бы это доказывало [5, 6, 12, 13, 21]. Доказательства преимущества полной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в настоящее время еще менее убедительные, а имеющиеся данные базируются на результатах ретроспективного

анализа клинических исходов пациентов, вошедших в различные регистры и ранее проведенные исследования [2–4, 7–10, 11, 22]. Представляем собственные результаты эндоваскулярного лечения многососудистого поражения коронарного русла с применением различных тактик реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

С 2007 года в ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» на базе кафедры госпитальной хирургии Российского Университета Дружбы Народов, проводилось проспективное рандомизированное исследование, в которое вошло 175 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Первоначально каждый больной обсуждался на консилиуме при участии кардиолога, кардиохирурга и рентгенхирурга, с учетом выявленных факторов риска, оценки тяжести поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score и риска проведения открытой хирургической операции по шкале EuroSCORE. В случае возможности проведения ЧКВ проводилась рандомизация методом компьютерной генерации случайных чисел, на основании которой 92 пациента были включены в группу неполной реваскуляризации миокарда и 83 – пациента в группу полной реваскуляризации миокарда. Дальнейшие вмешательства выполнялись в соответствии с разработанным алгоритмом (рис. 1), в результате были сформированы три группы: полной реваскуляризации миокарда (рис. 2) – 63 человека (группа I), функционально адекватной реваскуляризации миокарда (рис. 3) – 86 человек (группа II) и неполной реваскуляризации миокарда (рис. 4) – 22 человека (группа III), еще 4 пациентам в связи с безуспеш-

ной попыткой реваскуляризации симптом-связанной артерии была выполнена операция КШ и в дальнейшем из исследования они были исключены.

Критерии включения в исследование: стенокардия напряжения III – IV функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов; двух- или трехсосудистое поражение коронарного русла; возможность выполнения стентирования по меньшей мере одной коронарной артерии; первичный характер поражений коронарных артерий.

Критерии исключения из исследования: острый инфаркт миокарда, ранее выполненная процедура реваскуляризации миокарда (КШ или ЧКВ), патология сердечно-сосудистой системы (порок сердца, аневризма ЛЖ, аневризма аорты), требующая хирургической коррекции и аллергическая реакция на йодсодержащие препараты.

В предоперационном периоде всем пациентам выполнялось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее обязательное выполнение нагрузочной пробы и ангиографии коронарных артерий. Пациентам, перенесшим в анамнезе инфаркт миокарда, а также имеющим по данным коронарографии хронические окклюзии коронарных артерий, проводилось определение наличия жизнеспособного миокарда. Во

время госпитализации, до проведения ЧКВ, всем пациентам подбирались оптимальная медикаментозная терапия, а все эндоваскулярные вмешательства проводились на фоне двойной антиагрегантной терапии.

В отдаленном периоде наблюдения оценивалась частота летальных исходов, острых инфарктов миокарда, рецидивов стенокардии, повторных процедур реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ) и основных сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки отдаленных результатов данного исследования проводилась плановая госпитализация пациентов в указанные сроки с целью проведения комплексного обследования, включавшего выполнение нагрузочной пробы. В случае рецидива или прогрессирования клиники стенокардии больной госпитализировался в стационар, где ему проводилась коронарография.

Исследуемые группы были сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам пациентов. Среди больных преобладали мужчины среднего возраста. Пациенты со стенокардией напряжения III ФК встречались чаще, чем с IV ФК. Среди факторов риска развития ИБС наиболее часто встречались артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и курение. Сахарный диабет II типа был диагностирован в среднем у каждого пятого пациента. Один или несколько инфарктов миокарда в анамнезе имели более половины больных. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы MS Statistica 7.0. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Всего у 171 больного, включенного в исследование, было выполнено 205 эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Больным имплантировались разные виды стентов: стенты с лекарственным покрытием и голометаллические стенты. В группах I и II частота имплантации стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов была сопоставимой.

Отдаленные результаты исследования прослежены у всех больных в срок наблюдения от 12 до 18 месяцев (средний период наблюдения – $14,85 \pm 2,52$ мес.). Средняя продолжительность наблюдения в отдаленном периоде была сопоставимой между группами полной и функционально адекватной реваскуляризации миокарда ($14,92 \pm 2,71$ и $15,12 \pm 2,26$ мес. соответственно, $p > 0,05$). Группа неполной реваскуляризации миокарда характеризовалась меньшей средней продолжительностью наблюдения по сравнению с группами I и II ($13,59 \pm 2,71$ мес., $p = 0,03$).

Общая выживаемость в отдаленном периоде была сопоставимой между исследуемыми группами (таблица 2). В группе полной реваскуляризации миокарда 1 пациент с двухсосудистым поражением коронарного русла погиб вследствие анафилактического шока через 18 месяцев наблюдения. В группе функционально адек-

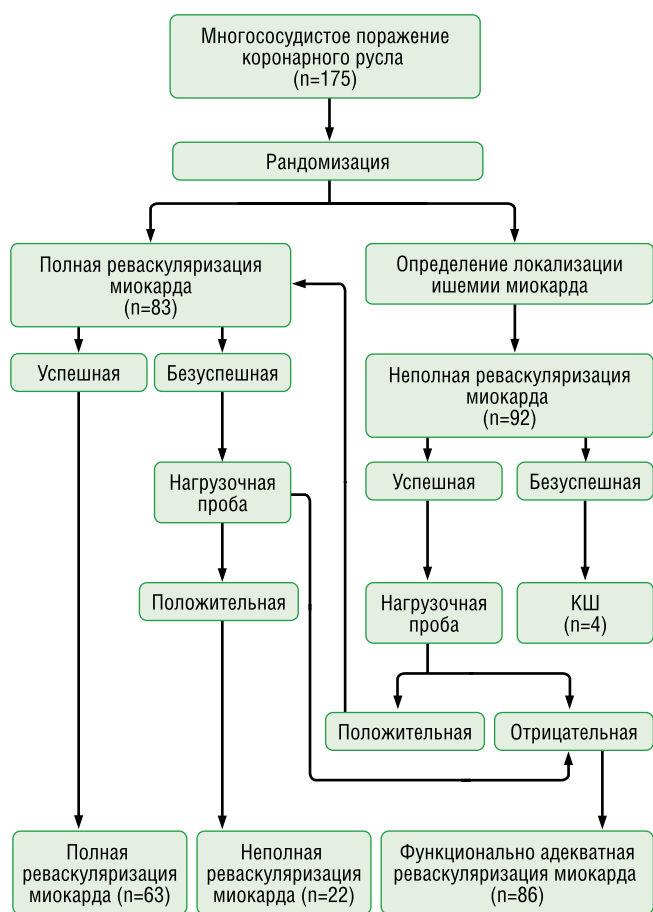


Рис. 1. Дизайн исследования

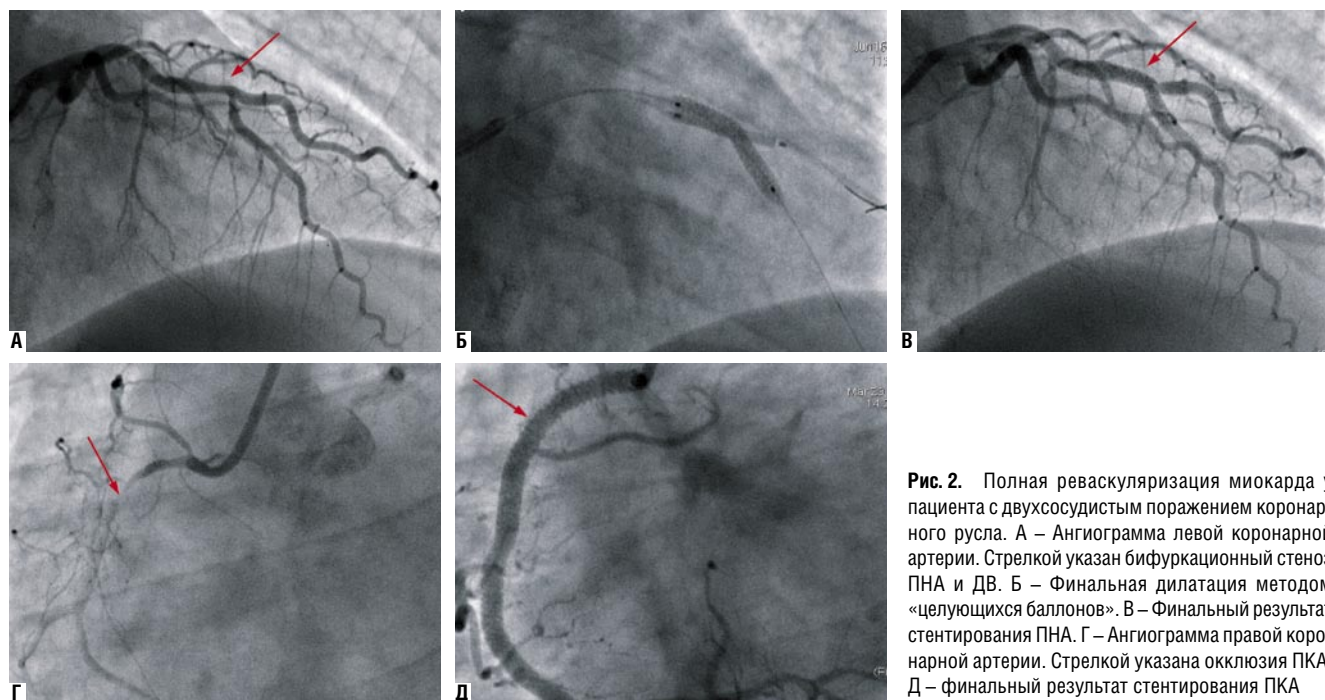


Рис. 2. Полная реваскуляризация миокарда у пациента с двухсосудистым поражением коронарного русла. А – Ангиограмма левой коронарной артерии. Стрелкой указан бифуркационный стеноз ПНА и ДВ. Б – Финальная дилатация методом «целующихся баллонов». В – Финальный результат стентирования ПНА. Г – Ангиограмма правой коронарной артерии. Стрелкой указана окклюзия ПКА. Д – Финальный результат стентирования ПКА

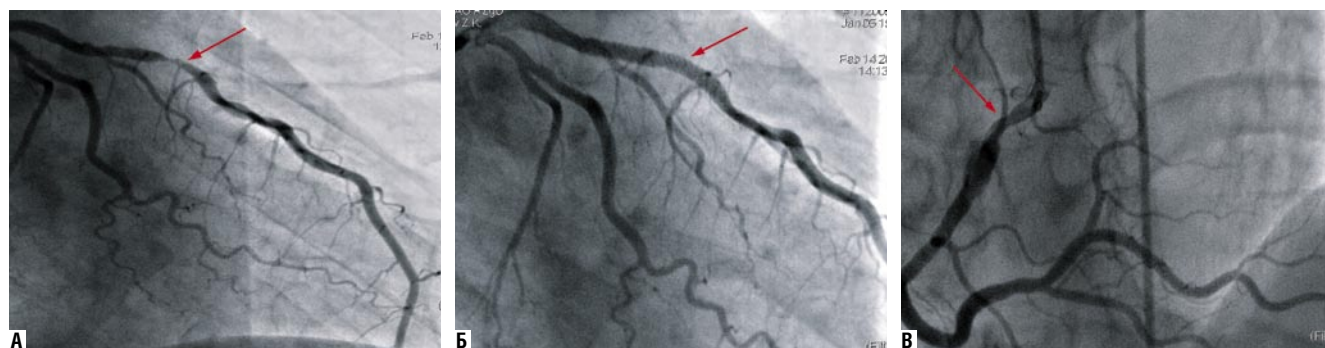


Рис. 3. Функционально адекватная реваскуляризация миокарда у пациента с двухсосудистым поражением коронарного русла. А – Ангиограмма левой коронарной артерии. Стрелкой указан стеноз ПНА. Б – Финальный результат стентирования ПНА. В – Ангиограмма правой коронарной артерии. Стрелкой указан пограничный стеноз ПКА

ватной реваскуляризации миокарда также наблюдался 1 летальный исход через 15 месяцев у больного с двухсосудистым поражением коронарного русла и низкой фракцией выброса левого желудочка, причиной которого стала декомпенсация сердечной недостаточности. В группе неполной реваскуляризации миокарда летальных исходов зарегистрировано не было.

Частота развития инфаркта миокарда оказалась сопоставимой между группами I и II. В группе полной реваскуляризации коронарного русла случаев острого инфаркта миокарда зарегистрировано не было, а в группе функционально адекватной реваскуляризации коронарного русла инфаркт миокарда развился у 1 (1,16%) пациента через 9 месяцев после ЧКВ в области ранее не стентированного пограничного стеноза. В группе неполной реваскуляризации коронарного русла инфаркт миокарда развился у 2 (9,09%)

больных, достоверно чаще ($p=0,016$), чем в группах I и II. Непосредственной причиной инфаркта миокарда в группе III в 1 случае стал поздний тромбоз стента с лекарственным покрытием через 14 месяцев после ЧКВ на фоне прекращения приема клопидогреля, а у второго больного инфаркт миокарда произошел в области ранее не стентированного стеноза через 12 месяцев наблюдения.

Группы полной и функционально адекватной реваскуляризации миокарда были сопоставимы между собой по частоте выполнения повторных процедур реваскуляризации коронарного русла (ЧКВ и КШ). В группе неполной реваскуляризации миокарда повторные процедуры реваскуляризации коронарного русла (ЧКВ и КШ) выполнялись чаще, чем в группе I и II, однако статистически достоверное различие наблюдалось только по частоте выполнения операций КШ.

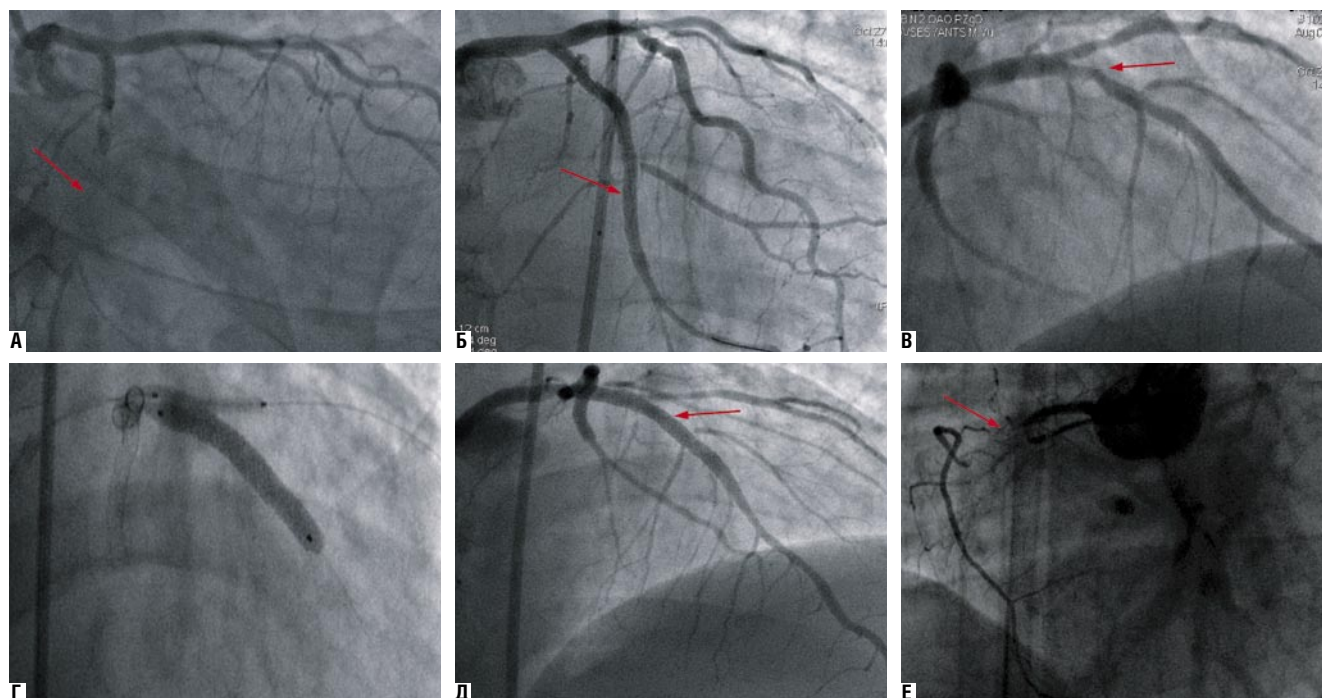


Рис. 4. Неполная реваскуляризация миокарда у пациента с трехсосудистым поражением коронарного русла. А – Ангиограмма левой коронарной артерии. Стрелкой указана окклюзия ОА. Б – Финальный результат стентирования ОА. В – Ангиограмма левой коронарной артерии. Стрелкой указан бифуркационный стеноз ПНА и ДВ. Г – Финальная дилатация методом «целующихся баллонов». Д – Финальный результат стентирования ПНА. Е – Ангиограмма правой коронарной артерии. Стрелкой указана окклюзия ПКА

Табл. 1. Ангиографическая характеристика пациентов

Ангиографические показатели	Группа I n=63	Группа II n=86	Группа III n=22	p
Количество пораженных артерий	2,20±0,48	2,46±0,50	2,54±0,51	>0,05
Количество стенозов более 50%	2,52±0,78*	3,14±1,19	3,31±1,13	0,02
Количество стентированных стенозов	2,54±0,76	1,45±0,74	1,50±0,59	>0,05
Количество пограничных стенозов	20 (31,7%)	42 (48,8%)	2 (9,1%)*	0,001
Бифуркационный стеноз	31 (49,2%)*	22 (25,6%)	6 (27,3%)	0,008
Вид бифуркационного стентирования:				
«provisional T» стентирование	29 (46,1%)*	21 (24,4%)	6 (27,3%)	0,007
«полное» бифуркационное стентирование	2 (3,2%)	1 (1,2%)	0 (0%)	>0,05
Поражение ствола ЛКА	7 (11,1%)*	2 (2,3%)	0 (0%)	0,03
Поражение проксимального сегмента ПНА	27 (42,8%)	36 (41,8%)	13 (59,1%)	>0,05
Хроническая окклюзия	31 (49,2%)	53 (61,6%)	22 (100%)*	0,0001
Кальциноз артерии	20 (31,7%)	21 (24,4%)	8 (36,4%)	>0,05
Количество установленных стентов	2,87±1,05*	1,88±1,02	1,90±0,87	0,0002
Общая длина установленных стентов, мм	66,60±27,12*	46,34±25,54	43,63±24,58	0,0007
Средний диаметр установленных стентов, мм	3,15±0,35	3,08±0,34	2,98±0,44	>0,05
SYNTAX score	22,09±7,41	23,02±8,80	28,93±8,54*	0,0005

Примечание: * – статистически достоверное различие.

Совокупный показатель основных сердечно-сосудистых осложнений оказался сопоставимым между группами полной (11,11%) и функционально адекватной реваскуляризации миокарда (13,95%). В группе неполной реваскуляризации коронарного русла основные сердечно-сосудистые

осложнения встречались чаще (27,27%), чем в группе I и II, однако они не достигли статистически достоверной разницы ($p>0,05$). Кривая выживаемости свободной от основных сердечно-сосудистых осложнений построенная по методу Каплана-Майера представлена на рисунке 5.

Табл. 2. Отдаленные результаты вмешательства

Показатель	Группа I n=63	Группа II n=86	Группа III n=22	p
Летальность	1 (1,59%)	1 (1,16%)	0 (0%)	>0,05
Инфаркт миокарда	0 (0%)	1 (1,16%)	2 (9,09%)*	0,016
Повторные процедуры реваскуляризации миокарда	6 (9,52%)	11 (12,79%)	6 (27,27%)	>0,05
Повторные процедуры ЧКВ	6 (9,52%)	11 (12,79%)	5 (22,73%)	>0,05
Операции КШ	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,55%)*	0,033
Основные сердечно-сосудистые осложнения	7 (11,11%)	12 (13,95%)	6 (27,27%)	>0,05

Примечание: * – статистически достоверное различие.

Выводы

1. Отдаленные результаты стентирования у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при использовании тактики полной и функционально адекватной реваскуляризации миокарда сопоставимы между собой по частоте достижения основных сердечно-сосудистых осложнений.
2. Неполная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла в отдаленном периоде наблюдения характеризуется повышением частоты развития инфарктов миокарда и выполнения операций КШ, а также тенденцией к увеличению частоты наступления основных сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Акчуринов Р.С., Савченко А.П. и др. Результаты коронарного стентирования и хирургического лечения у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла. Кардиология // – 2002. 5 – С. 42–45.
2. Ambrose J.A., Winters S.L., Arrara R.R., et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985;6:1233–1238.
3. Bourassa M.G., Holubkov R., Yeh W., et al. Strategy of complete revascularization in patients with multivessel coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1992;70:174.
4. Bourassa M.G., Yeh W., Holubkov R., et al. Long-term outcome of patients with incomplete vs complete revascularization after multivessel PTCA // Eur. Heart J. – 1998;19:103–111.
5. Buda A.J., Macdonald I.L., Anderson M.J., et al. Long-term results following coronary bypass operation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1981;82:383–290.
6. Chung C., Nakamura S., Tanaka K., et al. Effect of recanalization of CTO on global and regional LV function in pts with/without previous MI // Catheter Cardiovasc. Interv. 2003;60:368–374.
7. Faxon D.P., Ghalili K., Jacobs A.K. The degree of revascularization and outcome after multivessel coronary angioplasty // Am. Heart J. 1992;123:854–859.
8. Hannan E.L., Racz M., Holmes D.R., et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era // Circulation 2006;113:2406–2412.
9. Hannan E.L., Wu C., Walford G., et al. Incomplete revascularization in the era of drug-eluting stents: impact on adverse outcomes. J. Am. Coll. Cardiol. Intv. 2009;2:17–25.
10. Ijsselmuiden A.J.J., Ezechiel J.P., Westendorp I.C.D., et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease // Am. Heart J. – 2004;148:467–474.
11. Martuscelli E., Clementi F., Gallagher M.M., et al. Revascularization strategy in patients with multivessel disease and a major vessel chronically occluded; data from the CABRI trial // Eur. J. of Card. Thorac. Surg. – 2008;33:4–8.
12. Ong A.T.L., Serruys P.W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention // Circulation. – 2006;114:249–255.
13. Patil C.V., Nikolsky E., Boulos M., et al. Multivessel coronary artery disease: current revascularization strategies // Eur. Heart J. – 2001;22:1183–1197.

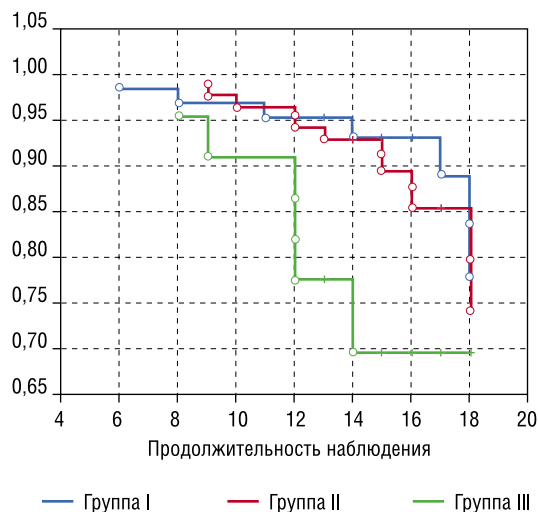


Рис. 5. Динамика выживаемости свободной от основных сердечно-сосудистых осложнений

14. Rodriguez A.E., Maree A.O., Grinfeld L., et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in drug eluting stent era // Eurointervention – 2006; 2:53–60.
15. Rodriguez A.E., Maree A.O., Mieres J., et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery // Eur. Heart J. – 2007;28:2118–2125.
16. Serruys P.W., Donohoe D.J., Wittebols K., et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent // Eur. Heart J. – 2007;28(4):433–442.
17. 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. J. Med. – 2009;360:961–972.
18. Serruys P.W., Ong A.T.L., Morice M.C., et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II – Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions // EuroInterv. – 2005;2:147–156.
19. Serruys P.W., Onuma Y., Garg S., et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study // EuroIntervention. – 2009;5(1):50–56.
20. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions // Eur. Heart J. – 2005;26:804–847.
21. Topol E.J. Textbook of interventional cardiology. 2008;417–430.
22. van den Brand M.J.B.M., Rensing B.J.W.M., Morel M.M., et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the arts trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002;39:559–564.

Контактная информация

Хайрутдинов Евгений Рафаилович
117574, Москва, пр-д Одоевского д.7, корп.1, кв.12
Тел.: +7 (916) 830-49-64
e-mail: eugkh@yandex.ru

АНТИТЕЛА К АЦЕТИЛХОЛИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИЕЙ

Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Аблицов А.Ю.,
Сиднев Д.В., Дедаев С.И., Магомедов Б.А.

УДК: 616.438-089.87-097:616.74-009.17

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова
Центр нервно-мышечной патологии НИИ общей патологии и патофизиологии
РАМН с Российским миастеническим центром МЗСР РФ, Москва

Резюме

Впервые в России проведено изучение концентрации антител к АХА у больных генерализованной миастенией, исследована возможность прогнозирования эффекта тимэктомии у этой категории пациентов.

Ключевые слова: тимэктомия, антитела, миастения.

ANTIBODIES TO ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF THYMECTOMY IN PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA

Shevchenko Yu.L., Vetshev P.S., Sanadze A.G., Ablitsov A.Yu., Sidnev D.V.,
Dedaev S. I., Magomedov B.A.

For the first time in Russia have been studied the concentration of antibodies to ACHR in patients with generalized myasthenia and investigated the possibility of predicting the effect of thymectomy in these patients.

Keywords: thymectomy, antibodies, myasthenia.

Известно, что антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения выявляются примерно у 80–85% больных с миастенией [3, 5, 10, 18]. Увеличение концентрации антител к АХР, наряду с клиническими проявлениями болезни, электромиографическими феноменами, отражающими нарушения нервно-мышечной передачи, а также положительной реакцией на введение антихолинэстеразных препаратов, являются классическими критериями диагностики аутоиммунной миастении [3, 5, 10, 18]. Вместе с тем, большинство авторов подчеркивает отсутствие корреляции между титром антител к АХР и тяжестью клинических проявлений миастении [3, 5, 10, 12, 18, 19].

Концентрация антител к АХР, как правило, уменьшается на фоне патогенетического лечения, включающего терапию глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также после проведения тимэктомии и плазмафереза [4, 7, 8, 9, 12, 17]. Однако и эти данные далеко не однозначны, поскольку улучшение состояния пациента с миастенией может наступить как на фоне неизменного уровня антител, так, даже, на фоне их увеличения [12, 18] и, наоборот, ухудшение состояния может сопровождаться некоторым снижением уровня антител к АХР [13, 19]. Весьма вероятно, что объяснением этому может являться различный временной интервал, в который проводилась оценка клинических и иммунологических изменений после проведенного патогенетического лечения.

В этой связи целью настоящей работы явилось сопоставление изменения концентрации антител к АХР и тяжести клинических проявлений болезни в группах оперированных и неоперированных больных с генерализованной миастенией, на фоне достижения клини-

ческого эффекта глюкокортикоидной терапии и через 8–12 месяцев после тимэктомии, с предшествующей предоперационной подготовкой глюкокортикоидными препаратами.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 пациентов с миастенией: 15 мужчин и 45 женщин в возрасте от 13 до 56 (средний возраст – $37,1 \pm 16,1$) лет.

Тимэктомия (тимомтимэктомия) была выполнена у 23 больных: 7 мужчин и 16 женщин в возрасте от 13 до 52 (средний возраст – $27,1 \pm 11,1$) лет. У 6 больных (5 мужчин и 1 женщина) была выявлена и удалена тимомма, а у оставшихся 17 пациентов (2 мужчин и 15 женщин) – удалена гиперплазированная вилочковая железа. Большинство оперативных вмешательств выполнено с применением видеоторакоскопической или эндовидеохирургической робот-ассистированной (Da Vinci) технологии. Хирургическое лечение было проведено на фоне предварительной предоперационной подготовки больных приемом глюкокортикоидных препаратов.

В качестве контроля обследовано 37 больных: 8 мужчин и 29 женщин в возрасте от 16 до 56 (средний возраст – $36,8 \pm 16,9$) лет, которым проводилась только глюкокортикоидная терапия (прием внутрь преднизолона или метилпреднизолона по схеме через день).

Диагноз миастении основывался на результатах клинического и иммунологического исследований, а также был подтвержден данными фармакологического теста с подкожным введением раствора прозерина и электромиографического исследования состояния нервно-мышечной передачи.

Диагноз «тимомы» основывался на результатах проведенной МСКТ переднего средостения (при необходимости в сочетании с МРТ) и был верифицирован при оперативном ее удалении.

Тяжесть клинических проявлений миастении оценивалась по Международной клинической классификации MGFA (Barohn R.J., 1996; Jarecki A. et al., 2000):

I – изолированная слабость окулярных мышц любой выраженности;

II – легкая слабость других (кроме окулярных или в том числе и окулярных) мышц;

IIa – преобладание легкой слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс кранио-бульбарных мышц;

IIb – преобладание слабости кранио-бульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

III – средняя слабость других (кроме окулярных) мышц. Также может быть слабость окулярных мышц любой степени тяжести;

IIIa – преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс кранио-бульбарных мышц.

IIIb – преобладание средней слабости кранио-бульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

IV – выраженная слабость других (кроме окулярных) мышц. Также может быть слабость окулярных мышц любой степени тяжести;

IVa – преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс кранио-бульбарных мышц;

IVb – преобладание тяжелой слабости кранио-бульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

V – кризисные состояния (интубация с или без механической вентиляции, использование зондового питания без интубации у пациентов группы IVb).

Концентрацию антител к АХР определяли радиоиммунологическим методом с помощью коммерческой тест-системы (DLD Diagnostika GMBH, Германия). Образцы сыворотки хранили при -20°C . Перед анализом их размораживали, отбирали аликвоты по 5 мкл и помещали в пробирки. К пробам добавляли по 100 мкл 125 I-рецептора ацетилхолина (удельная активность – 342 Ci/ммоль), 50 мкл антител к IgG человека, перемешива-

ли и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Затем добавляли по 1 мл промывочного буфера, центрифугировали при 3000 g в течение 20 мин., надосадочную жидкость удаляли декантацией. Полученный осадок ресуспендировали и повторяли процедуру промывки. Определяли радиоактивность проб и вычисляли концентрацию антител, выражаемую в Нмоль/л по формуле с использованием фактора, учитывающего дату изготовления набора и удельную активность метки, радиоактивность пробы, а также радиоактивность негативного контроля. Повышенным титром антител к АХР являлось значение, превышающее 0,50 Нмоль/л.

Результаты

Распределение всех обследованных больных согласно классификации MGFA до начала лечения представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в контрольной группе преобладали пациенты с изначально средней тяжестью (3А, 3В) и тяжелой формой (4А, 4В) миастении – 54% и 29,7% соответственно. Тогда как в группе пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству основная масса больных (78,3%) имела исходно среднюю степень тяжести заболевания (3А или 3В) и только один пациент имел тяжелые проявления болезни 4В. Такое несоответствие соотношения больных с тяжелой миастенией в исследуемых группах было связано с наличием определенного риска проведения оперативного вмешательства при выраженных проявлениях заболевания, что делало необходимым предварительное назначение глюкокортикоидных препаратов с целью компенсации состояния тяжелых пациентов перед операцией.

Больные с легкой генерализованной формой в этих группах составили 17,4% и 16,3% соответственно. Изменения тяжести клинических проявлений миастении после проведенного лечения в группах у оперированных и не оперированных пациентов представлены на рис. 1 и 2.

Полученные данные показали, что после проведения оперативного вмешательства (тимэктомия, тимомтимэктомия), отчетливое клиническое улучшение наблюдалось у 21

Табл. 1. Тяжесть клинических проявлений миастении до начала лечения

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Число больных до оперативного вмешательства на тимусе, абс. (%)	Число больных до терапии стероидами, абс. (%)
2	4 (17,4)	6 (16,3)
2А	0	1
2В	4	5
3	18 (78,3)	20 (54)
3А	6	3
3В	12	17
4	1 (4,3)	11 (29,7)
4А	0	4
4В	1	7
ИТОГО	23 (100)	37 (100)

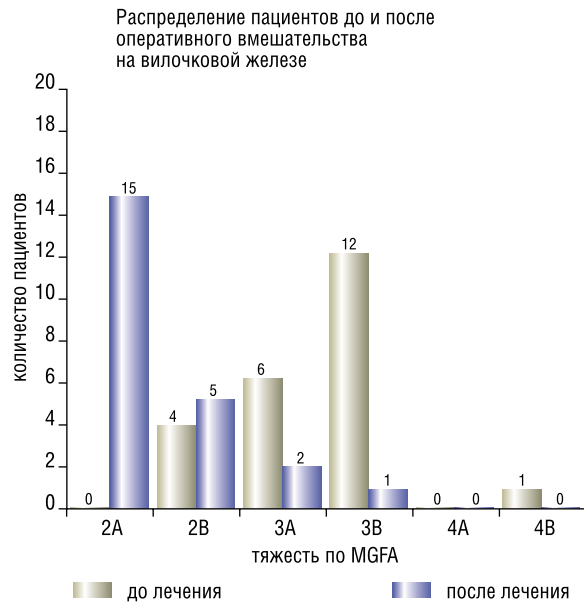


Рис. 1. Изменение тяжести клинических проявлений миастении у тимэктомированных пациентов после проведения тимэктомии (тимомтимэктомии)

Обозначения: ось абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (согласно MGFA), ось ординат – количество пациентов.

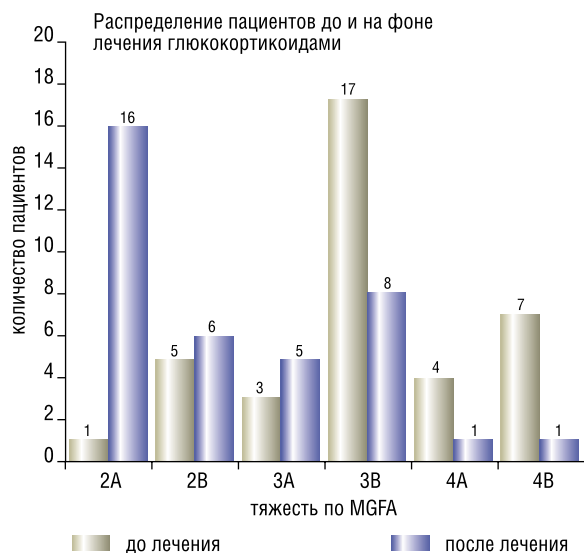


Рис. 2. Изменение тяжести клинических проявлений миастении у нетимэктомированных пациентов (на фоне терапии глюкокортикоидными препаратами)

Обозначения: ось абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (согласно MGFA), ось ординат – количество пациентов.

из 23 (91,3%) пациентов, а у 2 (8,7%) пациентов существенных изменений в течении заболевания отмечено не было.

Из полученных данных видно, что при миастении лечение только глюкокортикоидными препаратами привело к перераспределению больных по степени тяжести в сторону уменьшения их количества в группах, соответ-

ствующих средней (3B) и тяжелой (4A; 4B) степени выраженности миастении и увеличения их числа в группах с более легкими проявлениями заболевания. Отчетливое клиническое улучшение на фоне терапии наблюдалось у 26 из 37 (70,3%) пациентов. У 10 (27%) пациентов каких-либо существенных изменений отмечено не было. Состояние 1 пациента ухудшилось, что выразилось в переходе из группы 3B в 4B.

Таким образом, в обеих группах больных с миастенией в большинстве случаев наблюдалось уменьшение тяжести клинических проявлений заболевания, однако в группе прооперированных больных это улучшение более выражено.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что комбинация хирургического удаления тимуса в сочетании с предварительным лечением глюкокортикоидами в целях предоперационной компенсации состояния пациента по эффективности превосходит монотерапию глюкокортикоидными препаратами.

Изучение изменения концентрации антител к АХР после проведения тимэктомии (тимомтимэктомии) показало, что у 21 из 23 (91,3%) пациентов оперативное вмешательство привело к снижению титра антител к АХР в среднем на $36,4\% \pm 22,8\%$, с колебаниями от 2,4% до 99,4%.

У 2 (8,7%) больных – титр антител увеличился на $13,0\% \pm 0,5\%$ с колебаниями от 12,8% до 13,2%.

Изучение динамики уровня антител к АХР в сыворотке крови больных с миастенией, не подвергшихся тимэктомии показало, что у 25 из 37 (67,6%) пациентов отмечалось снижение концентрации антител к АХР в среднем на $37,1\% \pm 23,3\%$, с колебаниями от 2,4% до 78,6%.

У 12 (32,4%) больных – уровень антител увеличился на $21,7\% \pm 19,0\%$ с колебаниями от 1,3% до 55,1%.

Сопоставив изменения клинического параметра в виде динамики выраженности заболевания и иммунологического параметра, выражавшегося в виде флюктуации уровня антител к АХР на фоне проведенного лечения, мы условно выделили ряд возможных клинко-иммунологических вариантов исхода:

- 1) Улучшение состояния, сопровождавшееся снижением уровня антител к АХР.
- 2) Улучшение состояния, без изменений или с увеличением уровня антител к АХР.
- 3) Отсутствие отчетливой положительной клинической динамики, сопровождавшееся снижением уровня антител к АХР.
- 4) Отсутствие отчетливой положительной клинической динамики, в сочетании с отсутствием изменений или повышением уровня антител к АХР.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что более чем в 2/3 наблюдений (70%) уменьшение тяжести клинических проявлений болезни на фоне патогенетического лечения сопровождалось снижением концентрации антител к АХР.

Варианты сочетания изменения клинической картины и динамики уровня антител к АХР

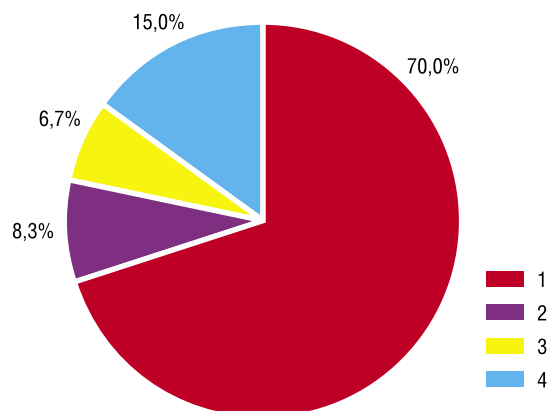


Рис. 3. Сопоставление изменения тяжести клинических проявлений миастении с динамикой концентрации антител к АХР у всех обследованных больных с миастенией на фоне патогенетического лечения

1 – улучшение состояния пациентов сочетающееся со снижением концентрации АТ к АХР.

2 – улучшение состояния без изменения или с увеличением концентрации АТ к АХР.

3 – без клинических изменений со снижением концентрации АТ.

4 – без клинических изменений и без изменений или с увеличением концентрации АТ к АХР.

В 8,3% наблюдений, несмотря на улучшение состояния больных, уровень антител к АХР не изменялся, или даже увеличился.

В 6,7% – у больных выявлялось снижение концентрации антител к АХР без изменения тяжести клинических проявлений миастении;

У 15% обследованных пациентов отсутствие положительной динамики состояния сочеталось с увеличением или с прежней концентрацией антител к АХР.

Проведенное исследование позволило выделить резистентную группу больных, у которых, несмотря на проведенное лечение, наблюдалось отсутствие клинического эффекта, сочетающееся с увеличением концентрации антител к АХР. Эта группа включала в себя двух мужчин и 7 женщин в возрасте от 17 до 42 ($28,3 \pm 12,6$) лет. Тимома была выявлена у двух больных. Проведенный клинический анализ показал, что среди 9 больных, составляющих эту группу, у трех отмечалась тяжелая форма болезни (IV степень), у 5 – средняя степень тяжести (III), и лишь у одного клинические проявления миастении оценивались как легкие (II). Бульбарные нарушения выявлены у 6 пациентов.

Корреляционный анализ изменения тяжести клинических проявлений миастении и динамики концентрации антител к АХР у больных перенесших и не и перенесших тимэктомию (тимомтимэктомию), представлен на рис. 4 и 5.

Как следует из полученных данных, как в группе оперированных больных миастенией, так и в группе

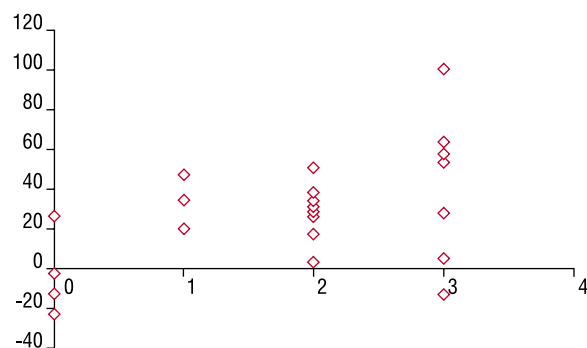


Рис. 4. Степень изменения тяжести клинических проявлений миастении и динамика титра антител к АХР у тимэктомированных больных

По оси ординат – динамика уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам (в %).

По оси абсцисс – изменение тяжести клинических проявлений миастении: 1- на одну единицу степени тяжести (например, из 4в в 4а); 2- на две единицы степени тяжести (4в-3в); 3- на три единицы степени тяжести (4в-3а); 4- на четыре единицы степени тяжести (4в-2в); 5- на пять единиц степени тяжести (4в-2а).

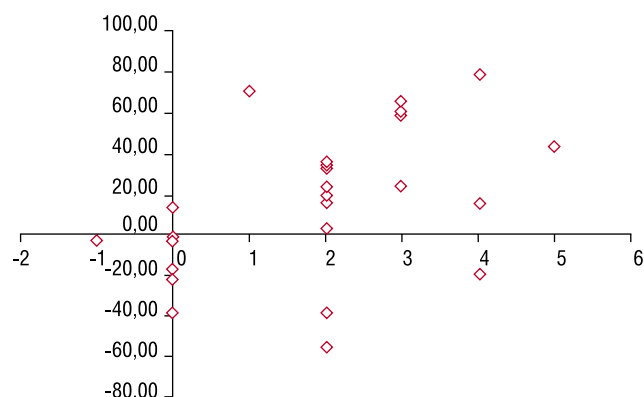


Рис. 5. Степень изменения тяжести клинических проявлений миастении и динамика титра антител к АХР у не оперированных больных

По оси ординат – динамика уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам (в %).

По оси абсцисс – изменение тяжести клинических проявлений миастении: 1- на одну единицу степени тяжести (например, из 4в в 4а); 2- на две единицы степени тяжести (4в-3в); 3- на три единицы степени тяжести (4в-3а); 4- на четыре единицы степени тяжести (4в-2в); 5- на пять единиц степени тяжести (4в-2а).

неоперированных пациентов выявляется прямая корреляция между уменьшением тяжести клинических проявлений миастении и снижением титра антител к ацетилхолиновым рецепторам – $r=0,45$, $p<0,05$; и $r=0,50$, $p<0,05$ соответственно.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные показали, что у подавляющего большинства больных на фоне патогенетической терапии глюкокортикоидными

препаратами и после тимэктомии клинический эффект сопровождается уменьшением уровня антител к АХР. Также как и другие исследователи, мы выявили группу больных, у которых улучшение состояния не сочеталось с уменьшением концентрации антител (12, 17). Отсутствие клинического улучшения могло сопровождаться уменьшением уровня антител к АХР, но это снижение не превышало 20%. Schumm J. et al. [14] показали, что улучшение состояния больных на фоне патогенетического лечения отмечено при уменьшении уровня антител к АХР более чем на 20%. Проведенное исследование показало несколько большую эффективность хирургического лечения по сравнению с глюкокортикоидной терапией. Kuks J. et al. [9] показали, что в группе больных миастенией без тимомы и без приема иммуносупрессорных препаратов тимэктомия приводила к устойчивому снижению уровня антител к АХР на фоне достигнутого в результате операции клинического улучшения. В интервале от 1 до 3,5 лет после тимэктомии у 25 больных, не получавших иммуносупрессорную терапию, уровень антител был достоверно ниже, чем до операции (17). В другом исследовании из 24 больных миастенией после тимэктомии у 6 пациентов (25%) – отмечалась ремиссия, а у 17 (71%) – улучшение состояния, сочетающееся со снижением концентрации антител к АХР (7). Однако ряд исследователей отмечали большую эффективность глюкокортикоидных препаратов или комбинацию преднизолона в сочетании с иммуносупрессантом азатиоприн (8, 11, 14, 16). Из 32 больных миастенией у 17 было отмечено существенное улучшение: из них у 12 концентрация антител к АХР уменьшилась более чем на 50% (15). Плазмаферез и иммуносорбция на фоне клинического улучшения приводят к снижению уровня антител в среднем на $21 \pm 5\%$ (4). Отмечен также значительный клинический эффект ритуксимаба, сопровождавшийся достоверным снижением концентрации антител к АХР (6). Совокупность собственных данных и результатов, приведенных в литературе, позволяет считать, что границей ожидаемого улучшения является снижение уровня антител более чем на 20%. Уменьшение концентрации антител более 50%, как правило, ассоциируется с отчетливым клиническим улучшением.

Таким образом, исследование концентрации антител к АХР до и после различных видов патогенетического лечения является важным объективным методом оценки их эффективности. Выявление группы больных, у которых клиническое улучшение ассоциируется с незначительным (менее 20%) снижением уровня антител, с отсутствием изменения или даже увеличением уровня антител к АХР может указывать на неблагоприятный прогноз течения болезни с возможным возникновением рецидива или эскалации миастении.

Литература

1. Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., Щербакова Н.И. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта-Итона. Журн неврол и психиат 2006; 106: 1: 53–55.
2. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И., Ветшев П.С., Кондратьев А.В. Антитела к титину в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией без тимомы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 48–50.
3. Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Аблицов А.Ю. Антитела к титину у больных миастенической и немиястенической тимомой // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 53–56.
4. Dau P.C., Lindsrom J.M., Cassel C.K. et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. J Neurol Sci 1993; 29: 5: 734–738.
5. Drachman D.B., Adams R.N., Josifek L.F., Self S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med 1982; 307: 769–773.
6. Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R. et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. J Neuroimmunol 2008; 15: 202: 90–94.
7. Kagotani K., Monden Y., Nakahara K. et al. Anti-acetylcholine receptor antibody titer with extended thymectomy in myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 1: 7–12.
8. Kennel P.F., Vilquin J.T., Braun S. et al. Myasthenia gravis: comparative autoantibody assays using human muscle, TE671 and glucocorticoid-treated TE671 cells as sources of antigen. Clin Immunol Immunopathol 1995; 74: 293–296.
9. Kuks J.B., Oosterhuis H.J., Limburg P.C., The T.H. Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis. Clin Correlation J Autoimmun 1991; 4: 2: 197–211.
10. Lindstrom J., Shelton D., Fujii Y. Myasthenia gravis. Adv Immunol 1988; 42: 233–284.
11. Oosterhuis H.J., Limburg P.C., Hummel-Tapell E., The T.H. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part2. Clinical and serological follow-up of individual patients. J Neurol Sci 1983; 58: 3: 371–385.
12. Oosterhuis H.J., Limburg P.C., Hummel-Tapell E. et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part3. The effect of thymectomy. J Neurol Sci 1985; 69: 3: 335–343.
13. Psaridi-Linardaki L., Trakas N., Mamalaki A., Tzartos S.J. Specific immunoadsorption of the antibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit: Development of an antigen-specific therapeutic strategy. Neuroimmunol 2005; 159: 1-2: 183–191.
14. Schumm F., Fateh-Moghadam A., Dichgans J. Correlation of acetylcholine receptors antibodies and clinical severity of myasthenia gravis in combined immunosuppressive therapy. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1984; 234: 4: 224–230.
15. Seybold M.E., Lindsrom J.M. Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1981; 377: 292–306.
16. Shibuya N., Sato T., Osame M. et al. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994; 57: 5: 578–581.
17. Vincent A., Newsom-Davis J., Newton P., Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. Neurology 1983; 33: 10: 1276–1282.
18. Vincent A., Whiting P.J., Schlup M. et al. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987; 505: 106–120.
19. Voltz R., Hohlfeld R., Fateh-Moghadam A. et al. Myasthenia gravis: measurement of anti-AChR autoantibodies using cell line TE671. Neurol 1991; 41: 1836–1838.
20. Barohn R.J. How to administer the quantitative Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. – 1996.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «НЕОВАСКУЛГЕН» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: 1 ГОД НАБЛЮДЕНИЙ

Деев Р.В.¹, Калинин Р.Е.², Червяков Ю.В.³, Грязнов С.В.², Мжаванадзе Н.Д.²,
Киселев С.Л.¹, Исаев А.А.¹, Швальб П.Г.², Староверов И.Н.³, Нерсисян Е.Г.³

УДК: 616-005.4-036.12:617.58:615.038

¹ Институт стволовых клеток человека, Москва

² ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

³ ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»

Резюме

В статье приведены результаты отсроченного клинического наблюдения за неоперабельными пациентами с хронической ишемией нижних конечностей (IIa-III ст. по А.В. Покровскому-Фонтейну), включенных в 1-2а фазу клинических исследований плазмидного препарата на основе гена эндотелиального сосудистого фактора роста, проведенного через 1 год после получения препарата. В ходе исследования оценивали клинические и инструментальные данные, включавшие длину безболевого ходьбы, лодыжечно-плечевого индекса, чрескожно определяемое напряжение кислорода, линейную скорость кровотока. Показано, что полученный сразу после лечения терапевтический эффект является не только устойчивым, но и в течение года демонстрирует рост; оценка ЛПИ свидетельствовала в пользу гемодинамического успеха терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая ишемия нижних конечностей, Неоваскулген, эндотелиальный сосудистый фактор роста.

RESULTS OF GEN-THERAPEUTIC DRUG «NEOVASCULGEN» IN PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA: 1 YEAR OF OBSERVATION

Deev R.V., Kalinin R.E., Chervyakov Y.V., Gryaznov S.G., Mzhavanadze N.D., Kiselev S.L., Isaev A.A., Schwab P.G., Staroverov I.N., Nersessian E.G.

The results of the delayed clinical surveillance inoperable patients with chronic lower limb ischemia (IIa-III degree A.V. Pokrovsky-Fontaine), included in a phase 1-2a clinical trials of the drug on the basis of plasmid gene vascular endothelial growth factor, conducted 1 year after receiving the drug. The study evaluated the clinical and instrumental data, which included the length of treadmill test, ankle-brachial index (ABI), TcO_2 , linear velocity of blood flow. It is shown that obtained immediately after treatment, the therapeutic effect is not only stable, but during the year registered an increase. ABI score testified to the hemodynamic success of therapy.

Keywords: atherosclerosis, chronic ischemia of lower extremities, Neovascu-
lgen, vascular endothelial growth factor.

Введение

Проблема своевременного и эффективного лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) остается актуальной для современного здравоохранения. На основе скринингового определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) считается установленным, что в среднем ХОЗАНК страдают от 3 до 10% взрослого населения (старше 40 лет), причем у лиц старше 70 лет этот показатель может достигать 20% [9, 11, 13]. На сегодняшний день, несмотря на наличие ряда препаратов, воздействующих на липидный обмен, состояние периферического сосудистого русла, реологические свойства крови признать фармакотерапию хронической ишемии нижних конечностей эффективной невозможно [4, 11]. Необходимость хирургического лечения данной патологии возникает у 20–24% всех пациентов, но она ограничивается как объективными (непроходимость дистального артериального русла, тяжелый общесоматический статус), так и субъективными факторами (доступность квалифицированной и специализированной ангиохирургической помощи). В этой связи определенные надежды возлагаются на новый класс лекарственных средств – генотерапевтические препараты [2, 4, 11]. Накопленный к сегодняшнему дню опыт их применения в клинической практике у данной категории пациентов пока позволяет констатировать их

безопасность и эффективность (класс доказательности IIb) [4, 11], следовательно, они еще нуждаются в пристальном изучении.

В 2009 и 2010 гг. на клинических базах ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» (РязГМУ) и ГУЗ «Ярославская Областная клиническая больница» (ЯОКБ) было проведено клиническое исследование (1-2а фаза), призванное выявить безопасность, режим дозирования и тенденции эффективности применения отечественного генотерапевтического препарата на основе плазмидной конструкции pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов. Исследование было выполнено по протоколу, одобренному Национальным этическим комитетом при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ (№ 36, 27 мая 2009) и на основании разрешения той же службы (№ 250, 03 июля 2009). Протокол предусматривал шестимесячное наблюдение за включенными пациентами. Результаты исследования свидетельствовали о безопасности исследуемого препарата, а так же о тенденциях эффективности, проявившихся в увеличении дистанции безболевого ходьбы, лодыжечно-плечевого индекса и тканевого напряжения кислорода в дистальных отделах конечности [1, 6, 7, 10]. Причем в ходе исследования было установлено, что статистически значимой разницы в сравниваемых показателях

у пациентов, получавших препарат с интервалом в 7 или 14 суток (именно такое время необходимо для начала неоангиогенеза после индукции), не было.

В последующем, при проведении 26-3 фазы клинических исследований показано статистически значимое увеличение контролируемых показателей эффективности (дистанции безболевой ходьбы, чрескожно определяемого напряжения кислорода, линейной скорости кровотока) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавших лишь стандартную консервативную терапию [3, 10]; причем изменение указанных параметров, по-видимому, напрямую связано с развитием микроциркуляторного и коллатерального русла в ишемизированной конечности как результат использования генного препарата, индуцирующего рост сосудов в ответ на оптимизированный синтез эндотелиального сосудистого фактора роста.

Особый интерес представляют отсроченные результаты лечения, в частности – состояние пациентов с хронической ишемией нижних конечностей через 1 год после применения препарата «Неоваскулген».

Цель исследования

Оценить состояние пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIa-III стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну) через 1 год после применения в составе комплексной терапии препарата «Неоваскулген».

Материал и методы

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» и действующих нормативных требований.

В исследование было включено 44 пациента. Все пациенты страдали неоперабельным поражением дистального артериального русла или анатомо-функциональной недостаточностью коллатеральных путей кровотока. Распределение по полу: мужчин 37 (84%), женщин 7 (16%). Средний возраст составил $59,9 \pm 7,8$ лет.

По степеням хронической ишемии (классификация А.В. Покровского-Фонтейна) пациенты распределились следующим образом: IIa ст. – 7 (16%), IIb ст. – 24 (54,5%), III ст. – 13 (29,5%).

Включенные в исследование пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня поражения магистральных артерий: «многоэтажное» поражение артерий нижних конечностей (бедренная, подколенная и берцовые артерии) зарегистрировано у 10 больных (22,75%); бедренно-подколенная окклюзия – у 24 пациентов (54,5%), дистальная окклюзия (берцовые артерии) – в 10 наблюдениях (22,75%). Все пациенты имели длительный анамнез заболевания (от 3 до 10 лет).

В интересах пациента «Неоваскулген» назначался в составе стандартной терапии в соответствии с протоколом ведения больных, используемым в клинике, участвующей в исследовании. Пациенты получали «Неоваскулген» двукратно внутримышечно в дозе 1,2 мг с интервалом 7 или 14 дней.

До участия в исследовании пациенты получали курсы стандартной консервативной терапии с назначением инфузионных форм дезагрегантов, препаратов метаболической коррекции, физиотерапевтическое лечение (внутривенная лазеротерапия, магнитотерапия на голени). Восемь пациентов ранее были оперированы путём выполнения реконструктивных хирургических вмешательств, трём пациентам до включения в исследование (не в текущую госпитализацию) была выполнена ампутация на уровне бедра. Во время участия в исследовании пациенты в РязГМУ получали в стационаре Рефортан 250,0 в/в кап. № 7, Актотегин 10–20% р-р в/в кап. № 10; во время амбулаторного периода наблюдения пациентам назначался Пентоксифиллин в суточной дозе 200 мг, Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг. Пациенты ЯОКБ получали в стационаре Гепарин 2,5 тыс. п/к 4 раза в сутки, Тикло 250 мг 2 раза в день, Тромбо-асс 100 мг 1 раз в день, Пентоксифиллин 200 мг в/в, Никотиновая кислота 4,0 мг в/м 2 раза в день, Галидор 2 мл 2% в/м 2 раза в день, физиотерапевтическое лечение; во время амбулаторного периода наблюдения пациентам назначался Пентоксифиллин в суточной дозе 800–1200 мг, Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг или Клопидогрел 75 мг/сут.

Через год после включения в протокол пациенты были приглашены в клинику, им проведено стандартное обследование с регистрацией результатов тредмил-теста, определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), линейной скорости кровотока (ЛСК, только для пациентов ЯОКБ, $n=20$), тканевого напряжения кислорода в поражённом сегменте ($TcPO_2$). В дальнейшем осуществляли статистическую обработку полученных данных, согласно требованиям, предъявляемым к статистическому аппарату медицинских исследований.

Всего через год удалось обследовать 41 пациента (РязГМУ – 21; ЯОКБ – 20), получить данные для статистического анализа – у 39 пациентов.

Результаты

Выживаемость пациентов на всех клинических базах составила 100%. Развития опухолевых, офтальмологических заболеваний, фатальных сердечно-сосудистых событий не зафиксировано. Ампутации в связи с острым тромбозом в течение года выполнены 4 пациентам (9%) (по 2 больным на каждой клинической базе), причем 3 пациента исходно имели III степень хронической артериальной ишемии конечности, один – IIb степень. У одного пациента (РязГМУ) произведена тромбэндартерэктомия из бедренных артерий с обеих сторон по поводу тромбоза артерий бедренно-подколенного сегмента. Один пациент

(ЯОКБ) перенес эпизод острого нарушения мозгового кровообращения.

Остальные пациенты за прошедший год в отделения сердечно-сосудистой хирургии не госпитализировались. Прогрессирование клинической симптоматики по показателю ДБХ в течение выполнения протокола (90 сут.) отмечено у 2 пациентов (4,5%); в течение года – у 3 (6,8%). Не ответили на терапию (нореспондеры) – через 90 сут. – 2 пациента (4,5%). Таким образом, признать лечение неуспешным в течение срока, предусмотренного протоколом, (90 сут.) следует у 4 пациентов (9%), в течение года – у 9 пациентов (20,5%).

Клиническое наблюдение за пациентами и проведенные общеклинические и биохимические тесты крови и мочи свидетельствовали об отсутствии нежелательных метаболических сдвигов и подтвердили безопасность применения препарата. Показатели эффективности, определенные совокупно для всей группы включенных пациентов, позволяют сделать вывод об успешности консервативной терапии. Так, среди ответивших на терапию показатели ДБХ, ЛПИ и $TcPO_2$ существенно увеличились. Через 90 сут. выявлены такие пациенты, у которых безболезненно преодолеваемое расстояние с уровня 40–150 м увеличивалось до 1500–2000 м (до 3900% – в отдельных наблюдениях). Средний показатель при этом через 90 сут. достиг величины 302 ± 223 м, обусловленный средним приростом в 140,4% (табл. 1). Как показало дальнейшее наблюдение на этом ДБХ не стабилизировалась, а прогрессивно увеличивалась, достигнув к годовой отметке уровня 551 ± 432 м, что равнозначно 338,7% прироста (см. табл. 1).

В меньшей степени тенденция к увеличению была характерна для ЛПИ и $TcPO_2$. Однако, несмотря на это, величины ЛПИ и $TcPO_2$, статистически значимый уровень прироста для данного объема и состава выборки был достигнут к сроку 1 год. Следует отметить, что ЛПИ в течение года увеличился с $0,54 \pm 0,16$ до $0,65 \pm 0,15$.

При оценке динамики показателей с учетом исходной степени ишемии было установлено, что для всех групп пациентов (IIA, IIB, III ст. ишемии) характерна стойкая положительная динамика. Так, дистанция безболезненной ходьбы увеличивалась в большей степени при средней и тяжелой ишемии, о чем свидетельствовал прирост к 90 сут. на 160 и 173% при IIB и III ст. ишемии, соответственно. Через год тенденция к увеличению данного показателя сохранилась (табл. 2).

У пациентов с относительно легкой стадией болезни (IIA ст.) среднее безболезненно преодолеваемое расстояние увеличилось в течение года с 300 м до 1 км и даже более; а у самой тяжелой группы включенной в исследование (III ст.) с менее чем 50 м до более 200 м. Особенно наглядно динамика изменения показателя выглядит при ежеквартальном определении ДБХ (ЯОКБ, $n=20$) (рис. 1).

Весьма существенным представляется тот факт, что ЛПИ у самой тяжелой группы пациентов увеличился более чем на 0,1 с уровня $0,33 \pm 0,08$ до $0,46 \pm 0,07$ через 90 сут. и до $0,48 \pm 0,1$ через год. Та же тенденция наблюдалась и по показателю $TcPO_2$ – у более тяжелых пациентов отмечен более выраженный ответ на терапию (прирост 35,2% через 90 сут. и 32,5% через год).

Табл. 1. Основные показатели эффективности после получения препарата «Неоваскулген» через 90 сут. и через 1 год

Показатель	Исходные показатели	90 сут. (n=44)		1 год (n=39)	
		Абсолютная величина	Тенденция (%)	Абсолютная величина	Тенденция (%)
ДБХ (м.)	$125,6 \pm 17,6$	$302 \pm 223^*$	$\uparrow 140,4$	$551 \pm 432^*$	$\uparrow 338,7$
ЛПИ	$0,54 \pm 0,16$	$0,62 \pm 0,14$	$\uparrow 15$	$0,65 \pm 0,15^*$	$\uparrow 20,4$
$TcPO_2$ (мм рт. ст.)	63 ± 19	$76 \pm 7^*$	$\uparrow 21$	$77,6 \pm 6^*$	$\uparrow 23,2$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями ($p \leq 0,05$, непараметрический метод, критерий Вилкоксона).

Табл. 2. Основные показатели эффективности после получения препарата «Неоваскулген» через 90 сут. и через 1 год в группах пациентов с различными степенями ишемии

Срок наблюдения		Дистанция (м)			ЛПИ			$TcPO_2$ мм рт. ст.		
		2а	2б	3	2а	2б	3	2а	2б	3
Исходные показатели	Абсолютная величина	$293,5 \pm 132$ (n=7)	$107,85 \pm 2,2$ (n=24)	$48,35 \pm 2,7$ (n=13)	$0,83 \pm 0,05$ (n=7)	$0,58 \pm 0,09$ (n=24)	$0,33 \pm 0,08$ (n=13)	$77,3 \pm 6,3$ (n=3)	$72,8 \pm 4,8$ (n=24)	54 ± 16 (n=13)
	Тенденция (%)	$\uparrow 141,2$	$\uparrow 160$	$\uparrow 173$	$\uparrow 3,6$	$\uparrow 8,6$	$\uparrow 39,4$	$\uparrow 6,9$	$\uparrow 14$	$\uparrow 35,2$
90 сут.	Абсолютная величина	$708 \pm 492^*$ (n=7)	$280,3 \pm 136,5^*$ (n=24)	$132 \pm 58,5^*$ (n=13)	$0,86 \pm 0,03$ (n=7)	$0,63 \pm 0,1$ (n=24)	$0,46 \pm 0,07^*$ (n=13)	$82,7 \pm 6,2$ (n=3)	$83 \pm 3^*$ (n=24)	$73 \pm 11^*$ (n=13)
	Тенденция (%)	$\uparrow 141,2$	$\uparrow 160$	$\uparrow 173$	$\uparrow 3,6$	$\uparrow 8,6$	$\uparrow 39,4$	$\uparrow 6,9$	$\uparrow 14$	$\uparrow 35,2$
1 год	Абсолютная величина	$1195,5 \pm 585^*$ (n=7)	$367,35 \pm 285,9^{**}$ (n=23)	$215 \pm 152^*$ (n=9)	$0,86 \pm 0,13^*$ (n=7)	$0,65 \pm 0,16$ (n=23)	$0,48 \pm 0,1^*$ (n=9)	$83,1 \pm 5,9$ (n=3)	$84,74 \pm 5,2^*$ (n=23)	$71,53 \pm 13^*$ (n=9)
	Тенденция	$\uparrow 307,3$	$\uparrow 243,3$	$\uparrow 344$	$\uparrow 3,6$	$\uparrow 12$	$\uparrow 45,5$	$\uparrow 7,5$	$\uparrow 16,4$	$\uparrow 32,5$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями; ** – статистически значимые различия между 90 сут. и 1 годом ($p \leq 0,05$, непараметрический метод, критерий Вилкоксона).

У пациентов, проходивших лечение в ЯОКБ прослежена динамика линейной скорости кровотока по задней большеберцовой артерии. Установлено, что данный показатель также последовательно возрастал, причем наибольший прирост был отмечен снова у пациентов самой тяжелой из включенных в исследование группы – при III степени ишемии. Наиболее заметное увеличение показателя происходит на рубеже 3–6 мес. В дальнейшем скорость кровотока прогрессивно увеличивалась и через год прирост у пациентов с III ст. ишемии составил 224% (рис. 2).

Обсуждение и выводы

В ходе проведенного исследования установлено, что препарат «Неоваскулген» хорошо переносится, не вызывает нежелательных и побочных явлений не только в течение 90 сут. (срок, предусмотренный протоколом клинического исследования), но и в ходе последующего отсроченного периода (не менее года).

Несмотря на большие различия в механизме действия препаратов, дизайне и объемах выборок, важно соотнести полученные результаты с данными недавно завершившегося исследования гентерапевтического препарата на основе гена фактора роста фибробластов TOMARIS (терапевтическая конструкция NV1FGF). В данное исследование были включены пациенты с критической ишемией, которые получали генный препарат внутримышечно. Исследование не выявило преимуществ использования гена фактора роста фибробластов в лечении критической ишемии [8]. Однако продемонстрировало целесообразность использования в качестве критериев оценки не только и не столько суррогатные показатели, а максимально простые – количество ампутаций и смертность, прослеженные даже за относительно короткий период наблюдений в 1 год [8].

Клинические исходы консервативного лечения группы неоперабельных пациентов, включенных в исследование безопасности и эффективности препарата «Неоваскулген», прослеженные в ходе года, свидетельствовали о стабильно

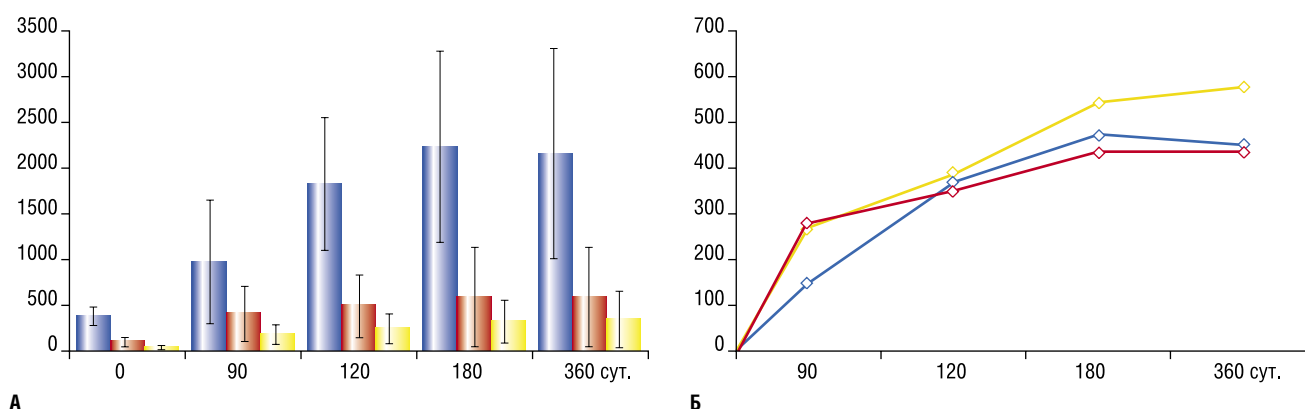


Рис. 1. Величина показателя ДБХ у пациентов с разными степенями тяжести (наблюдения ЯОКБ, n=20): А – в абсолютных величинах (м.); Б – прирост показателя. IIA ст. тяжести – синий цвет; IIB – красный цвет; III – желтый цвет

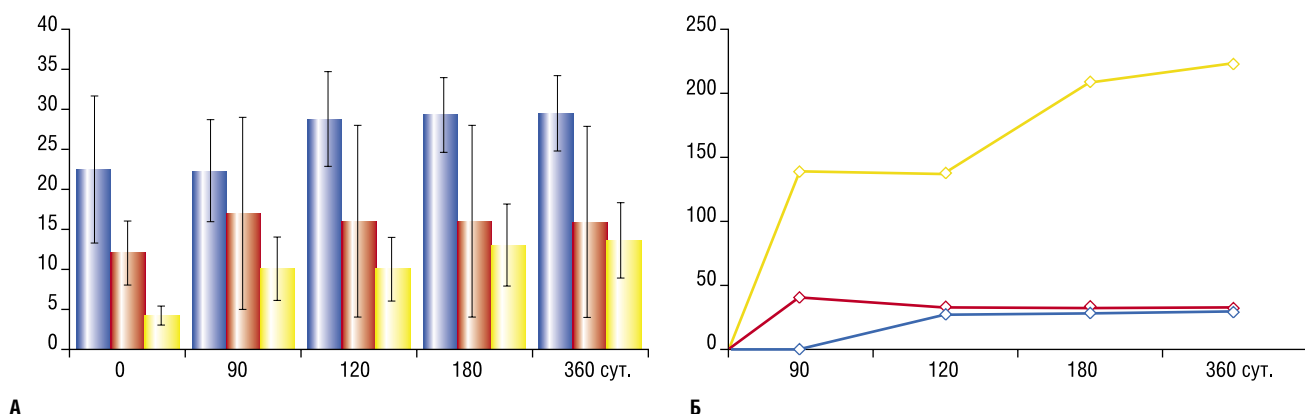


Рис. 2. Величина показателя ЛСК у пациентов с разными степенями тяжести (наблюдения ЯОКБ, n=20): А – в абсолютных величинах (м.); Б – прирост показателя. IIA ст. тяжести – синий цвет; IIB – красный цвет; III – желтый цвет

хорошем результате лечения. Так, в связи с изменением результатов тредмил-теста, а также гемодинамических показателей в пораженных конечностях часть пациентов перешли из более тяжелых степеней в более легкие (рис. 3). К 90 сут. 40% всех пациентов по своим показателям перешли в группу с относительно легкой ПА ст. ишемии, причем только у одного пациента можно было констатировать показатели, характерные для критической ишемии. В последующем выявленная тенденция сохранилась, что привело через год после начала лечения к тому, что почти у 90% пациентов состояние стабилизировалось на уровне II ст. заболевания, что позволяет определить данный результат термином «клиническое улучшение» [5].

Если принять во внимание, что при критической ишемии прогноз для неоперабельных пациентов является плохим (в течение ближайших 6 мес. в 20% – смерть, у 40% – ампутация конечности) [4, 11], результаты лечения для 13 пациентов с III ст. ишемии выглядят весьма обнадеживающим, а включение препарата «Неоваскулген» в состав комплексной терапии является перспективным, несмотря на предварительный характер полученных данных, еще нуждающихся в подтверждении в сравнительном контролируемом исследовании на больших группах пациентов.

Следует отметить, что исходя из рекомендаций, заложенных в стандартах оценки результатов лечения [4], увеличение показателя ЛПИ на 0,1 и более следует расценивать как гемодинамический успех и в целом для средних показателей по всей группе пациентов, так и для больных с III ст. ишемии. Это позволяет сделать вывод об эффективности примененной терапии.

Временные характеристики изменения оцененных показателей свидетельствуют о том, что основные клинические эффекты детектируются через 3-месячный срок после курса лечения. Это, по нашему мнению, связано с механизмом действия «Неоваскулгена», а именно активный неоангиогенез, индуцированный в первые 14 сут. достигает за несколько недель уровня, достаточного для реализации положительных клинических сдвигов. В последующий период, воссозданное сосудистое русло не подвергается регрессу. Об этом, в частности, свидетельствует непрерывное нарастание исследуемых показателей,

а особенно увеличение линейной скорости кровотока. По-видимому, сформированное коллатеральное русло способствует снижению общего периферического сопротивления, что ведет к увеличению скорости по тибиальным артериям. Насколько данные изменения значимы для клинической картины в целом становится очевидным при анализе показателей во всей совокупности больных (см. рис. 3).

Согласно современным концепциям основная цель лечения хронической ишемии нижних конечностей – это улучшение качества жизни, снижение вероятности развития острых состояний со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. Несмотря на то, что категория «качества жизни» является субъективной и определяется самим пациентом и не может быть определена на основе данных инструментальных методов обследования [5], тем не менее, данные тредмил-теста свидетельствуют о том, что пациенты приобрели большую мобильность, а, следовательно, и существенно увеличили возможности самообслуживания и социальной активности.

Таким образом, проведенное отсроченное обследование пациентов с «многоэтажной» и дистальной формой атеросклероза артерий нижних конечностей позволило установить, что в результате применения комплексной терапии, включавшей препарат «Неоваскулген» выявленные клинические эффекты определены как хорошие, полученный лечебный эффект оказался стойким, а инструментальные показатели состояния кровообращения в конечности не регрессировали в течение года. У пациентов с тяжелыми формами ишемии выявлен существенный прирост ЛПИ, что позволяет трактовать результаты лечения у них как «гемодинамический успех».

Литература

1. Деев Р.В., Киселев С.Л., Исаев А.А. и др. Опыт создания и применения (1–2 фаза клинических испытаний) препарата на основе гена VEGF. // Мат-лы 3 Межд. Симпозиума «Актуальные вопросы клеточных технологий», Москва, 27 сентября. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т.5. – № 3. – 26 с.
2. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В. и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17. – № 2. – С. 145–154.
3. Деев Р.В., Швальб П.Г., Калинин Р.Е. и др. Применение генотерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. // Ангиология и сосудистая хирургия сегодня: «Сухоарекские

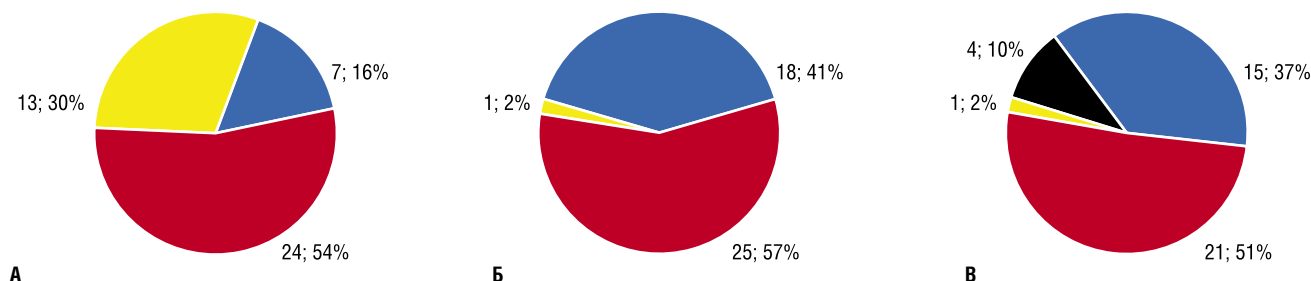


Рис. 3. Соотношение пациентов с различными степенями ишемии на момент включения в исследование (А), через 90 сут. (Б), через 1 год (В). II ст. тяжести – синий цвет; III – красный цвет; IV – желтый цвет; ампутации – черный цвет

- чения». Материалы 4-й украинской конференции с международным участием Киев, 21–22 апреля 2011. Клінічна флебологія. — 2011. — Т.4. — № 1. 63 с.
4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010.
 5. Российский консенсус. Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.
 6. Староверов И.Н., Червяков Ю.В., Кузьмин Р.Н. и др. Результаты лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей препаратом на основе гена, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). // Материалы симпозиума «Терапевтический ангиогенез. Возможности генной терапии. Мировой и российский опыт» 22'я Международная конференция «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии». Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т.6. — № 1. — С. 106–107.
 7. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. и др. Результаты 1/2а фазы клинических испытаний генотерапевтического препарата для терапевтического ангиогенеза. // Тезисы докладов 16-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 28 ноября–1 декабря. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. — 2010. — Т.11. — № 6. — 262 с.
 8. Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I. et al. Effect of fibroblast growth factor NV1-FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 1929–1937.
 9. Hiatt W.R. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1608–1621.
 10. Kalinin R.E., Schvalb P.G., Chervyakov Yu.V. et al. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease, phase I-IIa and IIb-III study. // The European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery 60th International Congress. Moscow, May 20–22, 2011. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. Suppl 1. — 2011. — Vol. 12. — 74 с.
 11. Norgren I., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2007. — Vol. 33. — P. S1–S70.
 12. Olin J.W., Sealove B.A. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. // Mayo Clin. Proc. — 2010. — Vol. 85. — P. 678–692.
 13. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 738–743.

Контактная информация

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова
390026 г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
e-mail: rzgtmu@rzgtmu.ru

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ

Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В., Кутидзе И.А., Моренко Д.Н.
Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.142:615.849.19

Резюме

В данной статье представлена тактика ведения больных после эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО). Освещены важные аспекты динамического наблюдения, позволяющие избежать опасных осложнений. Изложена тактика компрессионной терапии и наблюдение пациентов в раннем послеоперационном периоде. Подробно представлена ультразвуковая картина состояния облитерированных вен на разных сроках послеоперационного контроля.

Ключевые слова: эндовенозная лазерная облитерация.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ

Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В., Кутидзе И.А., Моренко Д.Н.

This paper introduces the tactics of the patients after endovenous laser obliteration (EVLO). Prominent aspects of the dynamic observation are shined, allowing to avoid dangerous complications. Tactics of compression therapy and observation of patients in the early postoperative period is stated. The ultrasonic picture of a condition obliteration veins on different terms of postoperative control is in detail presented.

Ключевые слова: эндовенозная лазерная облитерация.

Прошло всего десять лет с момента внедрения эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) в практику лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Это десятилетие продемонстрировало поистине триумфальное шествие метода по всем пяти континентам. Отсутствие необходимости госпитализации в стационар, выполнения разрезов и незначительное ограничение трудоспособности после вмешательства сделали ЭВЛО одним из ведущих способов устранения стволового рефлюкса в большинстве развитых стран мира. В НМХЦ им. Н.И. Пирогова ЭВЛО проводится с 2002 года. Эта технология активно применяется как в стационаре, так и в амбулаторных условиях на базе поликлиники Пироговского Центра. Опыт лечения с применением ЭВЛО составляет более 3000 пациентов. Активно проводится обучение специалистов. В институте усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова создан отдельный цикл, посвященный эндовенозной лазерной облитерации в лечении патологии вен нижних конечностей [3]. Как любое хирургическое вмешательство, ЭВЛО имеет свой послеоперационный период, который может сочетать в себе определенные клинические симптомы:

- тянущие боли вдоль коагулированной магистральной вены, низкой или средней интенсивности. Болевые ощущения исчезают на 2 сутки после ЭВЛО, затем вновь возникают на 5–7 сутки после вмешательства, что обусловлено развитием посткоагуляционных флебитических явлений;
- появление кровоподтеков по ходу коагулированной вены. Причина появления кровоподтеков кроется как в перфорациях вены (рис. 1) при ЭВЛО, так и в повреждении мелких сосудов при выполнении тумесцентной анестезии;
- чувство «хорды» вдоль бедра (при ЭВЛО большой подкожной вены). При полном разгибании конечности в коленном суставе пациент ощущает натяжение в месте расположения большой подкожной вены (БПВ), ме-

шающее до конца разогнуть конечность. Как правило, данное ощущение исчезает в сроки до 1,5 месяцев;

- кратковременный подъем температуры до субфебрильных цифр через несколько часов после проведения ЭВЛО отмечается у части пациентов. Этот подъем обусловлен пирогенным действием образовавшихся после ЭВЛО продуктов деградации белков. При необходимости он может быть купирован приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- довольно редко, преимущественно у пациентов с низким болевым порогом, в первые сутки после ЭВЛО может возникать достаточно интенсивная болезненность в оперированной конечности. Необходимо помнить, что часто такой болевой синдром связан не с операционной травмой, а с неправильно наложенным компрессионным биндажом, который может сильно сдавливать конечность. С тех пор как мы отказались от использования эластичных бинтов в пользу компрессионных чулков, такие жалобы стали редки.

После выполнения ЭВЛО и надевания компрессионного трикотажа 2 класса компрессии пациенту рекомендуется пешая прогулка около 40 минут. Непрерывная (круглосуточная) компрессия показана в срок от 3 до 5 суток. В дальнейшем пациент носит компрессионный трикотаж только в дневное время. Общая продолжительность ношения лечебного компрессионного трикотажа не превышает 1,5–2 месяцев. В первые сутки после ЭВЛО пациенты предъявляют жалобы на неприятные ощущения вдоль коагулированной БПВ (малой подкожной вены (МПВ)). У 20,4% больных болевые ощущения требовали приёма обезболивающих препаратов (кеторол 10 мг однократно на ночь). Интенсивность болевых ощущений напрямую зависела от объёма выполненной операции (в основном за счет объёма минифлебэктомии) и слабо коррелировала с длиной облитерированного ствола БПВ или МПВ.

Учитывая, что окклюзия БПВ (МПВ) после ЭВЛО возникает не ранее чем через 24 часа, первая перевязка



Рис. 1. Перфорация БПВ с образованием гематомы в паравазальных тканях

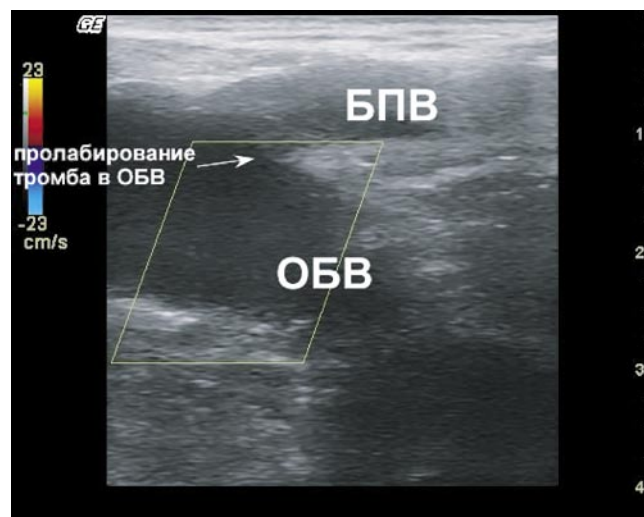


Рис. 2. СФС 2-е сутки после ЭВЛО. Незначительное пролабирание тромба в общую бедренную вену (ОБВ)

выполняется, как правило, на третьи сутки после вмешательства. При этом удаляются пелоты, наложенные над местами удалённых или склерозированных притоков, а также вдоль ствола БПВ (МПВ). Обязательно выполняется ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) с оценкой состояния сафено-фemorального соустья (СФС) или сафено-поплитеального соустья (СПС). При этом следует исключить переход тромба в бедренную (подколенную) вену. Оценивается состояние магистрального венозного ствола, где производилась ЭВЛО. Необходимо убедиться, что кровоток в вене отсутствует. Если при осмотре на 2–3 сутки после ЭВЛО не будет достигнуто эффекта, следует в этот же день провести повторную ЭВЛО или эхо-контролируемую склерооблитерацию. Следует отметить, что окончательный ответ на вопрос об эффективности метода могут дать только результаты отдалённых наблюдений. Наши результаты показывают, что полная окклюзия БПВ (МПВ) в отдалённом периоде достигается у 94,5% оперированных больных.

Состояние культи БПВ (МПВ) в этот срок отчётливо не определяется, так как вена тромбируется в проксимальной её части за счёт резкого снижения объёмного кровотока в этом участке. Первые признаки реканализации этого участка могут возникнуть не ранее, чем через десять дней. Иногда можно наблюдать пролабирание части тромба в бедренную или подколенную вену (рис. 2).

Такое пролабирание как правило, безопасно, роста тромба в проксимальном направлении мы не наблюдали ни в одном случае. Тем не менее, эта ситуация доставляет оперирующему хирургу неприятные переживания и требует от него проведения профилактики тромбоза глубоких вен. Пролабирание тромба в глубокую вену наблюдается в тех случаях, когда при позиционировании перед ЭВЛО рабочий торец световода подводится слишком близко к бедренной вене [5].

У большинства пациентов, в сроки от четвёртых до седьмых суток послеоперационного периода развиваются, в той или иной степени, клинически выраженные флебитические явления в коагулированной вене. Субъективно пациенты ощущают умеренную болезненность тянущего характера в проекции облитерированной вены. В редких случаях отмечается кратковременный подъём температуры до $37-37,2^{\circ}\text{C}$. Необходимо отметить, что такие признаки не влияют на трудоспособность пациентов, основная часть из которых продолжала трудиться в послеоперационном периоде. Поскольку сама технология ЭВЛО подразумевает развитие воспаления в коагулированной вене, то такое состояние следует расценивать как нормальные проявления послеоперационного периода. При этом выраженность этих явлений зависит от трёх факторов: плотности потока энергии во время процедуры ЭВЛО, наличия перфораций в облитерированной вене и близости расположения венозного ствола к коже.

При отсутствии облитерации вены на 2–3 сутки после ЭВЛО, следует незамедлительно выполнить повторное ЭВЛО или склеротерапию ствола БПВ (МПВ). Если этого не сделать, то у данного пациента может развиваться восходящий тромбофлебит с выраженными местными воспалительными явлениями.

Плотный фасциальный футляр БПВ препятствует вовлечению кожи и подкожной жировой клетчатки в воспалительные процессы. Тем не менее, существуют две ситуации, при которых это правило нарушается: во-первых в нижней части бедра, где фасциальный футляр слабо выражен и, во-вторых, при редукционных типах расположения БПВ относительно фасции. Следует отметить, что кожа и подкожная жировая клетчатка вовлекаются в воспалительный процесс вторично, так как водная прослойка, создаваемая во время тумесцентной анестезии, защищает их от теплового повреждения во время ЭВЛО.



Рис. 3. А – пациент с s-типом расположения БПВ на 5-е сутки после ЭВЛО БПВ и надфасциально расположенного притока. Выраженные явления флебита. Б – тот же пациент через 4 недели после ЭВЛО БПВ и надфасциально расположенного притока. Сохраняется гиперпигментация

У больных с редукционными типами расположения БПВ мы отказались от выполнения ЭВЛО надфасциально расположенного притока, так как при этом довольно часто развиваются перифлебит и пигментации (рис. 3). У части больных мы выполняли эхо-склерооблитерацию надфасциального притока при редукционных типах расположения БПВ. Однако при этом часто возникают и длительно существуют болезненные уплотнения на месте притока. Это явилось поводом отказаться от склеротерапии в данной ситуации. Для такого анатомического варианта, с нашей точки зрения, оптимальным является удаление надфасциально расположенного притока методом минифлебэктомии (рис. 2).

Следующий контрольный осмотр пациента проводится через 2 недели. В эти сроки флебитические проявления исчезают. Из жалоб незначительная часть пациентов отмечает чувство натяжения в месте расположения БПВ при максимальном разгибании конечности. При УЗАС оценивается состояние СФС (СПС), состояние облитерированной вены и крупных притоков, впадающие в неё. Появление реканализации через две недели после проведенной ЭВЛО свидетельствует о технических ошибках во время выполнения процедуры, приведших к уменьшению плотности потока энергии лазера в вене.

Если в этот срок в БПВ (МПВ) или крупных притоках определяется кровоток, следует выполнить повторную ЭВЛО БПВ (МПВ) или склерооблитерацию притоков под контролем ультразвука. В случае, если ЭВЛО сочеталась со склеротерапией притоков, необходимо обязательно удалить коагулы из этих притоков. Если этого не выполнить, может появиться пигментация кожи (рис. 5). Выявление в эти сроки культы БПВ (МПВ) требует динамического наблюдения. Следует помнить, что сама по себе культя БПВ не является рецидивом [8].

Два месяца – стандартный срок ношения компрессионного трикотажа 2 класса компрессии после ЭВЛО. Жалоб в эти сроки пациенты, как правило, не предъявляют. При осмотре иногда определяются лишь следы от проколов кожи после выполненной минифлебэктомии. При УЗАС оценивается состояние СФС (СПС) и наличие функционирующих притоков. Если определяются длинные идущие параллельно БПВ вены, имеющие кровоток, то желательно выполнить их склерооблитерацию, даже при отсутствии рефлюкса в них, так как при сохранённой культя весьма вероятно вторичное возникновение рефлюкса. В этот срок окончательно становится ясным – произошла ли облитерация вен или нет. На рисунке 6 показана ультразвуковая картина приустьевых отделов не-



Рис. 4. Вид конечности перед ЭВЛО БПВ с s-типом расположения на бедре и спустя 2 месяца после операции



Рис. 5. Гиперпигментации кожи, сохраняющиеся через 4 месяца после ЭВЛО БПВ совместно со склерооблитерацией притоков



Рис. 6. Облитерированная БПВ через 2 месяца после ЭВЛО

обратимо облитерированной БПВ в В-режиме. Отчетливо видно однородное заполнение вены гиперэхогенной формирующейся рубцовой тканью. Контуры вены неровные, нечёткие. Стенка вены не определяется.

В использовании ЭВЛО остаются свои технические и теоретические недоработки, поскольку прошёл слишком короткий период с начала его использования. Тем не ме-

нее, высокая косметичность вмешательства, отсутствие сколько-нибудь выраженного реабилитационного периода даёт право утверждать, что технология ЭВЛО займёт достойное место во флебологической практике.

Литература

1. Кириенко А.И. Новые технологии лечения ХВН – что об этом думают специалисты? // Флебологическая. – 2006. – № 27. – С. 15.
2. Гужков О.Н. Эндовазальная лазерная коагуляция в комплексном лечении больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей: автореф. дис. д-ра мед. наук: Москва. – 2008. – 32 с.
3. Шевченко Ю.А., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Лазерная хирургия варикозной болезни. Москва: «Боргес», 2010. – 195 с.
4. Bergan J.J. The vein book. London, 2007. – 617 p.
5. Dunst K.M., Huemer G.M., Wayand W., Shamiyeh A. Diffuse phlegmonous phlebitis after endovenous laser treatment of the greater saphenous vein // J. Vasc. Surg. – 2006. – № 5. – Vol. 43 – P. 1056–1058.
6. Fan C.M., Rox-Anderson R. Endovenous laser ablation: mechanism of action // Phlebology. – 2008. – № 23. – Vol. 5. – P. 206–213.
7. Mordon S.R., Wassmer B., Zemmouri J. Mathematical modeling of endovenous laser treatment (ELT) // Biomed. Eng. Online. – 2006. – Vol. – 25. – N.5:26.
8. Cavezzi A., Labropoulos N., Partsch H., et al. Duplex Ultrasound Investigation of the Veins in Chronic Venous Disease of the Lower Limbs-UIP Consensus Document. Part II. Anatomy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2006. – N. 31. – P. 288–299.

Контактная информация

Мазайшвили Константин Витальевич
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmspl@mail.ru

САНИРУЮЩИЕ И ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА СТОПЕ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ IV СТЕПЕНИ

Малахов Ю.С., Батрашов В.А., Аверьянов Д.А., Иванов А.В.,
Степанюк А.В., Козовой И.Я., Гончаров Е.А., Фомичев Д.О.

УДК: 616.089.844:617.58-005.4

Филиал № 3 ФГУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко»
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
Архангельская медицинская академия

Резюме

В работе представлен опыт последовательного использования сосудистых реконструктивных и санирующих вмешательств у больных с язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей ишемического генеза.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, реваскуляризация, некрэктомия, пути артериального оттока.

SANITIZATION AND PLASTIC SURGERY ON FEET AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS IN PATIENTS WITH LOWER LIMB ISCHEMIA OF IV DEGREE

Malakhov Yu.S., Batrashov V.A., Averyanov D.A., Ivanov A.V.,
Stepaniuk A.V., Kozovoy I. Ja., Goncharov E.A., Fomichev D.O.

The paper presents the experience of consistent use of vascular reconstructive and sanitization interventions in patients with necrotic ulcers of the lower limb as a result of tissue ischemia.

Keywords: critical lower limb ischemia, revascularization, necrectomy, the blood outflow routes.

Актуальность проблемы

Сохранение опорной функции стопы является одной из основных задач лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями ишемической болезни нижних конечностей. Само по себе проведение реконструктивной операции по восстановлению магистрального кровотока не может гарантировать успех по ликвидации язвенно-некротических дефектов в дистальных отделах конечностей.

Технически правильное выполнение санации гнойного очага, ампутация пальцев или сегментов стопы крайне важно в целях исключения дополнительной травмы тканей и распространения инфекции [1]. Крайне важным остается вопрос о том, когда после реваскуляризации возможно проведение вмешательств на дистальных отделах конечности. Сведения о сроках санирующих операций в отечественной и зарубежной литературе после сосудистого этапа весьма немногочисленны и колеблются от 1 до 30 суток [2, 3, 4, 5].

Материал и методы

Настоящая работа основана на изучении результатов комплексного хирургического лечения 84 больных с язвенно-некротической стадией хронической ишемией нижних конечностей (IV стадия по классификации Fontein – Покровского А.В.).

Мужчин было 75 (89,2%), женщин 9 (10,8%) в возрасте от 31 года до 70 лет, средний возраст больных составил 57 лет. Среди нозологических форм, приведших к декомпенсации кровообращения, облитерирующий атеросклероз отмечен у 42 (50%) больных, сахарный диабет в 33 (39,2%) случаях, облитерирующий тромбангиит диагностирован у 9 больных (10,8%). Влажная гангрена

пальцев или дистальной части стопы имела место в 13 (15,5%), сухой некроз отмечен в 31 (36,9%) случаях. У 40 (47,6%) больных имели место язвенные дефекты различной локализации.

В до- и послеоперационном периоде больным проводили оценку регионарной гемодинамики пораженной конечности. Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса в пораженной конечности в предоперационном периоде составляло $0,32 \pm 0,3$.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали на основании данных транскутанного парциального напряжения кислорода ($TcPO_2$). Показатели варьировали от 25 до 35 мм рт. ст., среднее значение составило 29 ± 3 мм рт. ст. Для оценки характера, уровня поражения магистральных артерий нижних конечностей, состояния путей притока и оттока всем больным выполняли рентгеноконтрастную дигитально-субтракционную ангиографию. Показания к тому или иному виду реконструктивной операции выставляли на основании полученных данных и классификации «путей артериального оттока», предложенной Rutherford в 1997 году.

Выбор метода реваскуляризации определяли по данным рентгенконтрастной ангиографии и дуплексного ангиосканирования, которые и были использованы в выборе хирургической тактики, при этом выполнены следующие виды реваскуляризирующих операций (табл. 1).

Результаты и обсуждение

На ранних этапах нашей работы любой некроз тканей мы считали показанием к проведению симультанной операции: реконструкция пораженных артериальных сегментов нижних конечностей и некрэктомия, с последующим открытым ведением раны. К осуществлению данной

Табл. 1. Характеристика реконструктивных вмешательств

Аорто – бедренное шунтирование	5 (5,9%)
Подвздошно – бедренное шунтирование	9 (10,7%)
Бедренно – подколенное шунтирование выше щели коленного сустава	34 (40,6%)
Бедренно – подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава	10 (11,9%)
Профундопластика	8 (9,6%)
Бедренно тиббиальное шунтирование	3 (3,5%)
РЭД + РЭП	6 (7,1%)
Артериализация венозного кровотока стопы	9 (10,7%)
Итого	84 (100%)

тактики нас подталкивало стремление как можно скорее устранить источник возможного инфицирования ран и сосудистых трансплантатов. Нагноение синтетического протеза ставило под сомнение или вовсе исключало бы возможность сохранения конечности.

Проведение симультанной операции, такой как радикальная некрэктомия у больных с гангреной дистальной части стопы и формирование макроскопически жизнеспособных мягкотканых лоскутов для последующего закрытия раны во всех случаях вело к значительному расширению зоны некроза, несмотря на значительное увеличение притока артериальной крови. Попытки проведения повторных широких некрэктомий, выполнявшихся спустя 5–17 суток с момента успешной реваскуляризации нижней конечности, также терпели неудачу.

Таким образом, перед нами стояла задача ответить на основной вопрос, ответ на который позволил бы успешно ликвидировать раневые дефекты на стопе: в какие сроки после сосудистой реконструкции можно проводить некрэктомии и пластические операции на стопе, а также каковы критерии, определяющие эти сроки. Значимость выбора оптимального срока выполнения санирующей операции на стопе обусловлена тем, что после реваскуляризации происходит формирование демаркационной линии и отграничение нежизнеспособных тканей, что сопровождается бурной деструкцией с формированием колликационной гангрены.

По мере накопления практического опыта нами установлено, что основным фактором, влияющим на регресс артериальной ишемии, восстановление микроциркуляторного русла и формирование демаркационной линии, является состояние магистрального кровотока ниже реконструированного сегмента, то есть состояние «путей оттока».

Наряду с обязательной предоперационной оценкой «путей оттока» проводили послеоперационный анализ прироста ЛПИ и транскутанного напряжения кислорода в тканях ($TcPO_2$). Последний измеряли через каждые 5 дней после операции. Больным с трофическими язвами менее 2х2 см лечение проводили консервативно, включая антибактериальную терапию и местное лечение. У 51 больного (60,7%) с обширными трофическими язвами, гангренами пальцев, дистальной части стопы при бес-

перспективности самостоятельного заживления выполняли различные виды санирующих и реконструктивных операций на стопе при условии прироста $TcPO_2$ в зоне предполагаемой операции более 40 мм рт. ст.

Данные динамики роста $TcPO_2$ представлены в таблице 2.

Табл. 2. Показатели прироста $TcPO_2$ в зависимости от состояния путей «оттока»

Балл оттока по Rutherford	$TcPO_2$ 1-е сут	$TcPO_2$ 5-е сут	$TcPO_2$ 10-е сут	$TcPO_2$ 15-е сут	$TcPO_2$ 20-е сут	$TcPO_2$ 25-е сут
1–4 балла	44±8	49±13	–	–	–	–
4,5–7 баллов	35±4	36±3	40±2	42±3	43 ± 2	–
7,5–8,5 баллов	29±4	31±3	34±4	36±5	39 ± 4	42±6
9–10 баллов	37±3	39±4	40±3	41±4	43 ± 2	44±3

Из данных табл. 2 следует, что в группе больных с изолированным поражением аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегмента (балл оттока по Rutherford менее 4-х) в течение первых суток отмечен значительный прирост показателей $TcPO_2$, что свидетельствовало о быстром восстановлении системы микроциркуляции. Это позволяло выполнять санирующие операции на стопе в сочетании с сосудистой реконструкцией или спустя несколько суток после нее.

У пациентов с удовлетворительными путями оттока (сумма баллов от 4,5 до 7) $TcPO_2$ достигал уровня более 40 мм рт.ст. лишь к 15-м суткам, а при плохих путях оттока – к 25-м суткам после реваскуляризации, что указывало на блок капилляров. Отсюда очевидна прямая зависимость сроков восстановления системы микроциркуляции в тканях стопы от состояния дистального русла конечности.

Вместе с тем, отдельного рассмотрения требует ситуация при самых тяжелых поражениях (баллы 9–10), когда традиционная реконструктивная операция невыполнима. У данной категории больных, несмотря на практически полный артериальный блок на голени и стопе, на фоне созданного реверсивного кровотока после артериализации в 1-е сутки наблюдался активный прирост $TcPO_2$, а уровень в 40 мм рт.ст. достигался в более ранние сроки, чем у больных с баллами оттока 7,5–8,5, практически с разницей в 5 суток. Поэтому, средние сроки вмешательств на стопе у этих больных сопоставимы с вмешательствами с группой больных с удовлетворительными путями оттока, так как и в той и в другой ситуации, после выполненных артериальных реконструкций, морфологически пути оттока на голени представлены одним сосудом (артерия голени и артериализованная подкожная/заднеберцовая вена).

Таким образом, все пациенты (51), которым первым этапом были выполнены различные виды реваскуляризирующих процедур, были разделены на подгруппы в зависимости от состояния путей «оттока». В последующем, на основании клинических (потепление конечности, появление демаркационной линии и грануляционной ткани) и инструментальных данных (прирост ЛПИ и показателей $TcPO_2$), им проведены пластические операции на стопе для

ликвидации раневых и язвенных дефектов. Распределение пациентов по характеру операции отражено в табл. 3.

Большинство оперативных вмешательств (39,2%) произведено по поводу язвенно-некротических поражений 1 пальца стопы. Сроки выполнения saniрующих операций в зависимости от состояния путей «оттока» представлены в таблице 4.

Несмотря на то, что временной диапазон проведения пластического этапа на стопе в каждой подгруппе варьировал от 8 до 39 суток, то по нашему мнению, это наиболее полно отражает средние временные параметры выполнения saniрующих вмешательств. Сокращение сроков между сосудистым и гнойным этапами может свести на нет эффективность реваскуляризации.

Так, в двух случаях после успешной реконструктивной операции (ЛПИ после операции в среднем составлял более 0,7), с баллами оттока 7 и 8,5, хирургические манипуляции на стопе проведены в более ранние сроки (5 и 7 дней соответственно), что, несмотря на функционирование сосудистого трансплантата, привело к прогрессированию гангрены, которая была причиной выполнения высокой ампутации конечности. В остальных 48 (96%) случаях удалось добиться заживления стоп.

Клиническое наблюдение

Больной П., 50 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии 30.08.2006 г. с жалобами на боли покоя в левой

нижней конечности, потерю чувствительности, отёк, почернение всех пальцев левой стопы.

Из анамнеза: перемежающаяся хромота в течение 12 лет. Со временем заболевание прогрессировало, сократилась дистанция безболевой ходьбы, около полугода назад появились ноющие боли в покое в левой стопе. Лечился у невропатолога поликлиники, но без эффекта, сосудистым хирургом не осматривался. 3 месяца назад отметил резкое ухудшение состояния, онемение, почернение пальцев левой стопы. Госпитализирован в сосудистое отделение одной из клиник г. Москвы, где диагностировано облитерирующее поражение артерий левой нижней конечности, предложена высокая ампутация, от которой больной категорически отказался. Самостоятельно прибыл в сосудистое отделение госпиталя.

Объективно: правая нижняя конечность бледно-розового цвета, без особенностей. Левая стопа резко отечна, гиперемирована, чувствительность значительно снижена. Все пальцы с переходом на стопу багрового и синюшно-черного цвета, холодные, активные движения в них отсутствуют, на подошвенной поверхности – множественные трофические язвы, покрытые налетом сероватого цвета со скудным гнойным отделяемым (рис. 1, 2).

Табл. 3. Виды реконструктивных и saniрующих операций на стопе

Некрэктомии	4 (7,8%)
Некрэктомия + кожная пластика	5 (9,8%)
Ампутация 1-го пальца	20 (39,2%)
Ампутация 2-х пальцев	8 (15,6%)
Ампутация 3-х и более пальцев	3 (5,9%)
Дренирование флегмоны	3 (5,9%)
Резекция пяточной кости	1 (2%)
Резекция стопы на уровне сустава Лисфранка	1 (2%)
Резекция стопы на уровне сустава Шопара	1 (2%)
Итого	51 (100%)

Табл. 4. Сроки saniрующих операций в зависимости от состояния путей «оттока» по Rutherford

Балл оттока по Rutherford	1–4 (хорошие)	4,5–7 (удовлетворительные)	7,5–8,5 (плохие)	9–10 (тяжелые)
Сроки выполнения хирургической обработки стопы (min и max)/сутки	1–9	8–19	5–44	6–27
Средние сроки выполнения хирургической обработки стопы/сутки	3,7	14,5	25,3	19,8
Количество больных	15 (30%)	14 (28%)	13(26%)	8(16%)



Рис. 1.



Рис. 2.

Пульсация на магистральных артериях нижних конечностей справа определяется на всех уровнях, слева – только в паховой области. При УЗДГ лоцируется магистральный кровоток на обеих обихих бедренных, подколенных артериях и передней большеберцовой артерии справа. На правой задней большеберцовой артерии, левой подколенной и берцовых артериях слева – коллатеральный кровоток. ЛПИ справа – 1,1, слева – 0,35.

Брюшная аортография, артериография магистральных сосудов нижних конечностей: проходимость артерий правой нижней конечности сохранена, окклюзия левой поверхностной бедренной артерии от устья до нижней трети бедра, подколенная артерия и дистальное русло сохранены (рис. 3, 4, 5).

В анализах крови: лейкоцитоз до 16 000 со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня трансаминаз (АлАТ, АсАТ, КФК).

ЭКГ: блокада левой передней ножки пучка Гиса. Рубцовые изменения верхушки левого желудочка. Диффузные умеренные изменения миокарда.

ЭхоКГ: Дилатация левого желудочка; зона акинезии его верхушки; фракция выброса – 62%. Митральная регургитация 1 степени.

С учетом наличия влажной гангрены, сохраненных путей оттока (балл по Rutherford – 1), после короткой предоперационной подготовки 01.09.06 г. выполнена операция: бедренно-подколенное шунтирование слева выше щели коленного сустава линейным протезом из ПТФЭ «Gore-Tex» диаметром 7 мм, одномоментно проведена гильотинная трансметатарзальная резекция левой стопы (рис. 6–9).

С целью профилактики инфицирования сосудистого трансплантата за 30 мин до разреза стандартно внутривенно введено 2 г цефазолина; применялась также

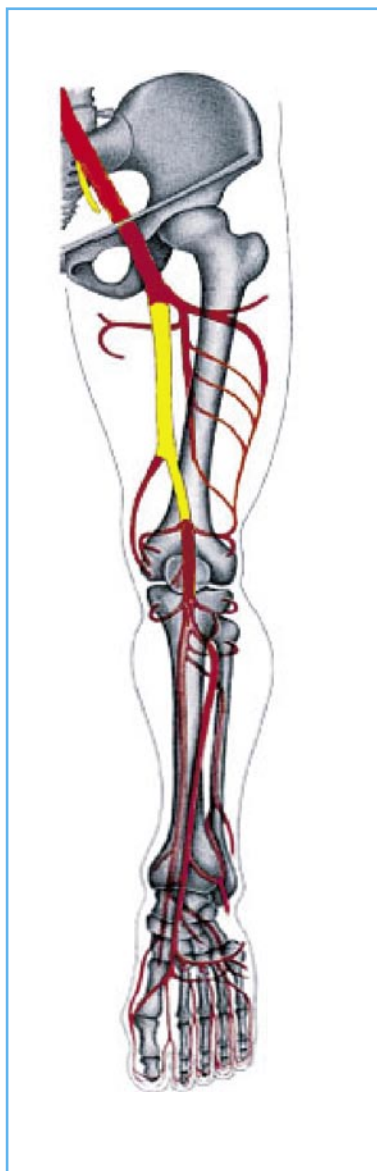


Рис. 3.

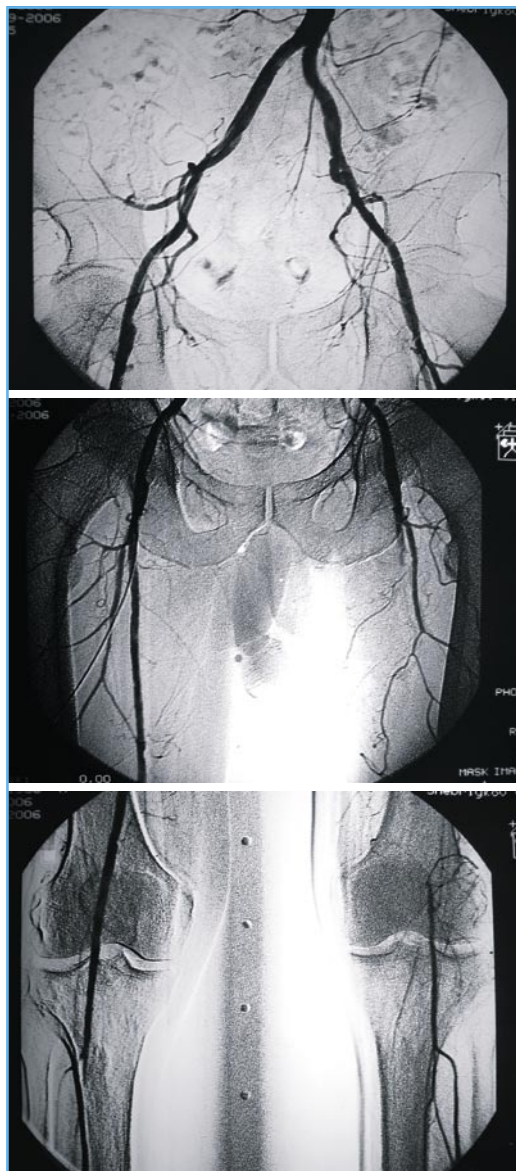


Рис. 4.

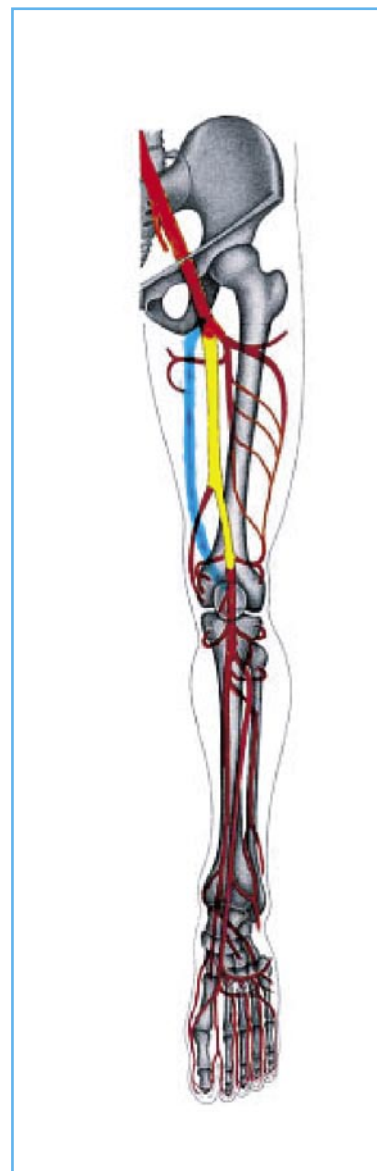


Рис. 5.



Рис. 6.



Рис. 7.



Рис. 8.

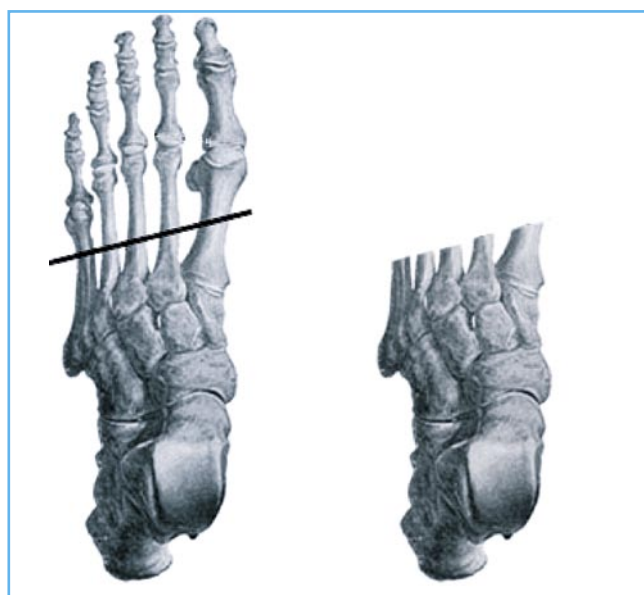


Рис. 9.

операционная пленка для исключения контаминации кожи с операционными ранами на бедре и голени.

Сразу после реваскуляризации отмечены потепление левой стопы и обильная кровоточивость мягких тканей во время резекции стопы. Рану на стопе не ушивали, выполнены тщательный гемостаз, рыхлое тампонирующее марлевыми салфетками. На 2-е сутки после операции в области раны отмечено активное появление грануляционной ткани. На 5-е сутки наложены вторичные наводящие швы. Через 4 мес больной самостоятельно передвигался с помощью трости. Вид культи левой стопы через 10 мес представлен на (рис. 10–13).

Приведенное клиническое наблюдение, несмотря на тяжесть гнойно-некротического поражения стопы, свидетельствует о том, что при наличии хороших путей оттока симультанная санлирующая операция сразу после реваскуляризации приводит к закрытию раневых дефектов и сохранению опорной функции конечности.

Выводы

1. У большинства больных с наличием ограниченных язвенных дефектов в дистальных отделах стоп реваскуляризация приводит к эпителизации язв, поэтому в дополнительных операциях они не нуждаются.
2. При обширных гнойно-некротических поражениях проводится закрытие ран, при этом сроки выполнения санлирующих операций после восстановления магистрального кровотока зависят от состояния путей оттока по Rutherford и степени прироста $TcPO_2$ в зоне предполагаемого вмешательства.
3. Попытки преждевременного закрытия раневых дефектов на стопе после сосудистого этапа лечения приводят к прогрессированию некроза, нивелированию эффекта реконструкции и высокой ампутации конечности.

Малахов Ю.С., Батрашов В.А., Аверьянов Д.А., Иванов А.В., Степанюк А.В., Козовой И.Я., Гончаров Е.А., Фомичев Д.О.
 САНИРУЮЩИЕ И ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА СТОПЕ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ
 ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ IV СТЕПЕНИ



Рис. 10.



Рис. 11.



Рис. 12.



Рис. 13.

Литература

1. Брискин Б.С., Тартаковский Е.А., Гвоздев Н.А. и др. Лечение осложнений «диабетической стопы» // Хирургия. – 1999. – 10. – С. 53–56.
2. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Кузубова Е.А. Современные возможности и перспективы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – 4. – С. 80–86.
3. Затевахин И.И., Чадаев А.П., Лисин С.В. и др. Выбор объема и сроков санирующих вмешательств после сосудистой реконструкции у больных с хронической артериальной недостаточностью нижней конечности IV стадии. // Хирургия. – 2005. – 12. – С. 13–17.
4. Лисин С.В. Санирующие и пластические вмешательства у больных с хронической артериальной недостаточностью нижней конечности IV стадии. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – 1. – С. 133–137.
5. Шор Н.А. Хирургическая тактика при диабетических ангиопатиях нижних конечностей с гнойно-некротическими осложнениями // Хирургия. – 2001. – 6. – С. 29–32.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
 e-mail: nmhc@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПО ПОВОДУ ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Шишкин М.М.¹, Гаджиева К.Т.¹, Юлдашева Н.М.¹,
Сакина Н.Л.², Донцов А.Е.²

УДК: 617.735.633.66:616-085-089

¹ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

² Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Резюме

Изучены результаты применения антиоксидантного препарата танакан после выполнения врх у пациентов с далеко зашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР).

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, витректомия, антиоксидантная активность, Танакан.

EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS IN RESTORATIVE THERAPY OF PATIENTS AFTER VITREORETINAL SURGERY (VRS) FOR AN ADVANCED PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Shishkin M.M., Hajiye K.T., Yuldasheva N.M., Sakina N.L., Dontsov A.E.

The results of Tanakan antioxidant product performance have been reviewed after the VRS in patients with advanced proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, antioxidant activity, Tanakan.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), возникающее почти у 90% больных СД через 20–30 лет после постановки первичного диагноза. ДР подразделяют на непролиферативную (НПДР) и пролиферативную форму (ПДР). ПДР остается основной причиной тяжелых патологических изменений глаза, нередко приводящих к необратимой потере зрения [9].

Патогенетические механизмы, связывающие гипергликемию с развитием ДР, включают многие факторы, среди которых можно выделить активацию протеинкиназы С, усиление синтеза гексозаминов, увеличение формирования активных форм кислорода (АФК), увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), прогрессирующий процесс возрастания концентрации AGE-продуктов (конечных продуктов неферментативного гликозирования белков) [19].

Особая роль принадлежит процессу гликозирования белков, в результате которого образуются AGE-продукты, формируемые в реакциях Мейлларда (Maillard) и вызывающие необратимую модификацию белков, липидов и ДНК [15]. Токсичные AGE-продукты накапливаются в ретинальных перicyтах на фоне прогрессирования диабета, вызывая их апоптоз и индуцируя экспрессию VEGF [17]. Взаимодействие AGE-продуктов со своими рецепторами (RAGE) активирует сигнальные пути, вызывающие окислительный стресс и провоспалительные ответы в клетках сосудистой стенки, таким образом, усиливая прогрессирование ДР. Есть предположение, что AGE/RAGE взаимодействия являются одним из главных биохимических механизмов, лежащих в основе пролиферативной диабетической ретинопатии.

ПДР развивается на фоне глубокого истощения собственных антиоксидантных резервов организма в целом и интраокулярных структур, в частности [11]. Несмотря на успешно проведенную витреоретинальную хирургию, рецидивы пролиферативной витреоретинопатии развиваются в 11–30% случаев. Одной из причин развития послеоперационных осложнений, как предполагается, является повреждающее действие источников света, лазеров, а также механическое воздействие интраокулярных инструментов на ткань сетчатки, что сопровождается ответной воспалительной реакцией со стороны внутриглазных структур [3]. В этой связи, важное значение приобретает фармакологическая коррекция воспалительных процессов, развивающихся вследствие прогрессирования ПДР, а также как ответная реакция на ВРХ [6, 17]. Для коррекции осложнений ПДР важно, чтобы эти фармакологические препараты обладали не только антиоксидантным действием, но и могли ингибировать образование токсичных AGE-продуктов, подавлять экспрессию RAGE, а также блокировать воспалительные процессы, развивающиеся в результате взаимодействия AGE-продуктов со своими рецепторами.

Известно, что препараты, приготовленные из листьев Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*), которые на протяжении веков использовались в традиционной китайской медицине, успешно применяются для лечения заболеваний, в этиологии которых лежит окислительный стресс, например, болезни Альцгеймера. В настоящее время производится стандартный экстракт из листьев Гинкго двулопастного – EGB761 (танакан), содержащий около 40 активных ингредиентов, в том числе флавоноидные

гликозиды и терпены. Эффективность препарата обеспечивается жестким соотношением его компонентов: 24% составляют флавоноидные гликозиды (специфический ряд гинко билоба), 6% – терпеновые вещества (гинколиды А, В, С, I и билобалиды, обуславливающие основные свойства Танакана). Кроме того, в препарате содержится незначительное количество проантоцианидинов, органических кислот, отвечающие за такие свойства, как гидрофильность и высокая биодоступность.

Возможностям фармакологической коррекции ПДР препаратами EGB761 (танакан) посвящено большое количество исследований [2, 6, 7, 8]. Так, в ряде исследований показано, что танакан достоверно уменьшает выраженность окислительного стресса, улучшает микроциркуляцию и функциональное состояние сетчатки при ПДР [8]. Значительное улучшение микроциркуляции регистрируют в мелких сосудах [12]. Сравнительно недавно было показано, что EGB761 влияет на регуляцию экспрессии рецепторов RAGE [18].

Все это позволяет предположить эффективное профилактическое действие EGB761 на развитие осложнений ПДР после витреоретинальной хирургии.

Цель настоящего исследования – оценить действие препарата танакан (EGB761) на течение послеоперационного периода у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР после выполнения витреоретинальной хирургии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 21 пациент в возрасте от 22 до 84 лет (средний возраст $62,5 \pm 17,9$) с СД I и II типов и далеко зашедшей стадией ПДР. Длительность сахарного диабета у обследуемых составила в среднем $17,8 \pm 4,2$ лет. Показаниями для проведения витреоретинальной хирургии были: гемофтальмы различной степени выраженности – в 36,7% случаев, витреомакулярный и витреопапиллярный тракционный синдромы – 41,7%, регматогенная отслойка сетчатки – 28,3% и тракционная отслойка сетчатки – в 46,7% случаев. Всем пациентам была выполнена витреоретинальная хирургия по щадящей методике [9]. Во всех случаях с целью визуализации витреальных структур в стекловидную камеру в ходе операции вводили триамцинолона ацетонид (4 мг).

Были выделены 2 группы наблюдения. I группу составили пациенты ($n=9$), которым после операции в течение 2–3 недель проводили только стандартную медикаментозную терапию (местные инстилляции антибиотиков и гормональных препаратов). Пациентам II группы ($n=13$) назначали препарат EGB761 французской

фирмы «Beaufour-Ipsen» (торговая марка – Танакан) в дозе 120 мг/сутки в течение 3 месяцев, начиная со дня операции на фоне стандартной терапии. Методы исследования включали визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию передних отделов глаза и задних отделов с помощью бесконтактных (78D) линз, В-сканирование витреальной полости и оптическую когерентную томографию витреоретинального интерфейса. Общеклинические методы исследования включали определение уровня гликозированного гемоглобина (HbA1c) [1]; определение величины общей антиоксидантной активности в сыворотке крови и слезной жидкости хемилюминесцентным методом [4]; определение концентрации продуктов пероксидации, активных в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) в сыворотке крови [16]; определение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови и слезной жидкости [10].

Выбранные группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу и длительности основного заболевания. В анализируемых группах средняя острота зрения оперируемого глаза не превышала 0,08.

Все биохимические методы исследования были выполнены на базе Института Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва). Оценку биохимических показателей в сыворотке крови и слезной жидкости проводили в сравнении с аналогичными показателями 20 соматически здоровых лиц того же возраста (не вошли в анализируемые группы) (табл. 1).

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты

До операции. Общая антиоксидантная активность и активность супероксиддисмутазы в крови и слезной жидкости были сопоставимы в I и II группах, однако в обеих группах они были достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 1). Напротив, концентрация ТБК-активных продуктов в сыворотке крови у обследуемых до операции была достоверно выше, чем у здоровых доноров (табл. 1). Почти у 80% пациентов была выявлена декомпенсация углеводного обмена. Пациенты обеих групп наблюдения по показателям индекса гликогемоглобина достоверно не различались. Показатель уровня гликогемоглобина (HbA1c) в обеих группах превышал 8,0% (табл. 3). В этом отношении группа II была несколько менее благополучна в сравнении с группой I (табл. 3).

Табл. 1. Показатели антиоксидантной системы слезной жидкости и сыворотки крови в контроле (здоровые) и у пациентов до проведения витреоретинальной хирургии

Группы наблюдения	Антиоксидантная активность		ТБК-активные продукты пероксидации	Супероксиддисмутазная активность	
	Слеза, μ М аскорбата	Плазма, услед/мл	Плазма нмоль/мл	Слеза, ед/мл	Плазма, ед/мг белка
Группа I	$173,1 \pm 1,8$	$1,02 \pm 0,24$	$4,02 \pm 0,2$	$92,7 \pm 13,8$	$12,6 \pm 1,2$
Группа II	$171,4 \pm 21,3$	$1,11 \pm 0,07$	$3,97 \pm 0,20$	$88,9 \pm 24,1$	$12,4 \pm 1,6$

Табл. 2. Показатели антиоксидантной системы слезной жидкости и плазмы крови в контроле (здоровые) и у пациентов через 1 и 3 месяца после проведения витреоретинальной хирургии и терапии

Группы наблюдения	Антиоксидантная активность		ТБК-активные продукты пероксидации	Супероксиддисмутазная активность	
	Слеза, μM аскорбата	Плазма, усл.ед./мл	Плазма нмоль/мл	Слеза, ед./мл	Плазма, ед./мг белка
Здоровые	309,4 $\pm$ 53,0	1,3 $\pm$ 0,15	2,43 $\pm$ 0,23	126,4 $\pm$ 18,2	18,8 $\pm$ 4,5
Группа I	через 1 месяц после ВРХ				
	168,3 $\pm$ 17,7	0,98 $\pm$ 0,27	4,1 $\pm$ 1,3	91,5 $\pm$ 13,8	12,6 $\pm$ 2,3
	через 3 месяца после ВРХ				
Группа II	171,8 $\pm$ 13,1	1,08 $\pm$ 0,13	4,09 $\pm$ 1,09	94,8 $\pm$ 12,9	12,9 $\pm$ 1,9
	через 1 месяц после ВРХ				
	176,8 $\pm$ 24,3	1,12 $\pm$ 0,15	3,27 $\pm$ 0,70	101,9 $\pm$ 14,1	13,9 $\pm$ 1,6
Группа II	через 3 месяца после ВРХ				
	199,1 $\pm$ 17,9	1,21 $\pm$ 0,19	3,02 $\pm$ 0,40	117,9 $\pm$ 18,2	15,4 $\pm$ 1,1

Табл. 3. Уровень гликогемоглобина HbA1c у пациентов групп наблюдения до и через 3 месяца после проведения витреоретинальной хирургии

Группа наблюдения	HbA1c, (%)	
	до операции	через 3 месяца после операции
Группа I	8,2 $\pm$ 0,3	8,5 $\pm$ 0,6
Группа II	8,7 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,4

После операции. Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде были отмечены в 33,3% случаев у пациентов I группы и в 30,8% случаев у пациентов II группы (рис. 1.). Однако в более поздние сроки (2–6 месяцев) развитие передней пролиферации в области склеростом и связанные с ней рецидивирующие витреальные геморрагии регистрировали достоверно реже во II группе (32% против 46%).

Офтальмогипертензия в сроки 1–6 месяцев после витреоретинальной хирургии была зарегистрирована в 44,4% случаев у пациентов I группы и только в 15,4% случаев у больных II группы наблюдения.

Сравнительный анализ динамики зрительных функций в течение 6 месяцев после ВРХ, показал более высокие показатели у пациентов II группы. Так, число пациентов с остротой зрения 0,1 и выше во II группе увеличилось с 7,7% до 30,8%, в то время как в I группе изменилось с 7% до 18%.

Анализ состояния центрального поля зрения у пациентов анализируемых групп показал уменьшение площади скотом в поле зрения у 11,1% больных I группы и у 30,8% больных II группы к 6 месяцу наблюдения после оперативного вмешательства.

Особенности динамики показателей уровня антиоксидантной активности слезной жидкости и плазмы крови после вмешательства и приема препарата Egb761 (танакан) в группах наблюдения представлены в таблице 2. Полученные результаты демонстрируют положительную динамику возрастания показателей антиоксидантной и супероксиддисмутазной активности, а также уменьшение уровня концентрации продуктов пероксидации липидов у пациентов II группы, в сравнении с пациентами I

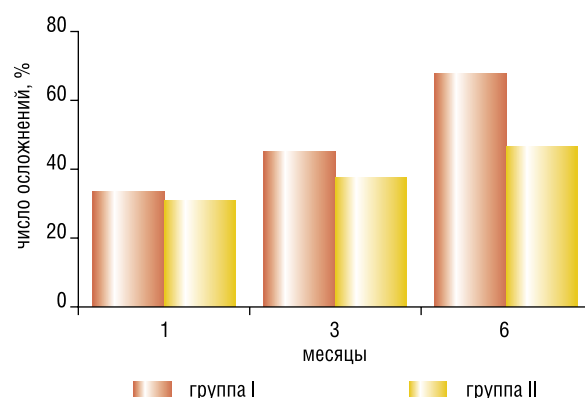


Рис. 1. Сравнительная динамика геморрагических осложнений после витреоретинальной хирургии в 1 группе (стандартная медикаментозная терапия) и во 2 группе (танакан в дозе 120 мг/сутки в течение 3 месяцев)

группы, у которых указанные показатели практически не меняются (табл. 2).

Обсуждение

Среди соединений, способных защитить сетчатку от повреждающего действия окислительного стресса, усугубляющего течение специфических осложнений витреоретинальной хирургии, важную роль отводят экстракту EGB761 (танакан) [5, 6]. Доказано, что 3-х месячный прием препарата EGB761 значительно снижает уровень продуктов пероксидации липидов в мембранах эритроцитов и повышает эластичность сосудов, эффективно улучшая кровоток в капиллярах сетчатки у пациентов с ДР[12]. Защитное действие препарата EGB761 может быть связано с его способностью селективно влиять на митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) и фактор транскрипции NF κ B, участвующие в регуляции воспалительного процесса. Возможно, также, что EGB761 оказывает влияние на уровне рецепторов, ответственных за развитие воспалительного процесса. Так, в исследовании Yan et al. (2008) показано влияние EGB761 на экспрессию рецепторов AGE-продуктов – RAGE в

эндотелиальных клетках сосудов мозга. В нашем исследовании фармакологическая коррекция танаканом привела к достоверному снижению уровня гликогемоглобина: удельный вес больных с индексом $HbA1c \leq 7,0$ во II группе через 3 месяца составил 41,2%, тогда как в I группе только 25,0% (табл. 3). Это может свидетельствовать об общем снижении содержания токсичных AGE-продуктов, что в свою очередь обуславливает уменьшение связанных с этим вторичных осложнений. Наши данные расходятся с результатами, опубликованными в работе [7], в которой показано, что применение танакана больными СД 2-го типа, практически не оказало влияния на величину индекса $HbA1c$. Возможно, это связано с отличиями в методике лечения. Так, например, в данном исследовании участвовали больные, которые принимали танакан только 2 месяца, а не три, как в нашем исследовании.

Известно, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида обуславливает развитие в послеоперационном периоде таких осложнений как офтальмогипертензия. Однако данное осложнение у пациентов 2-ой группы наблюдалось достоверно реже. Это может быть связано со способностью препарата танакан ингибировать развитие окислительного стресса и предотвращать стероид-индуцированное повреждение трабекулярной ткани и повышение внутриглазного давления [13].

Свойством препарата танакан ингибировать активацию протеинкиназы C, а также активацию апоптоза нейрональных клеток [14] можно объяснить более высокие функциональные результаты и уменьшение площади и количества скотом в центральном поле зрения.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что успешное хирургическое лечение пациентов с далеко зашедшей ПДР, сопровождающейся нарушением антиоксидантного статуса, во многом зависит от проведения адекватной фармакологической терапии. Применение препарата EGB 761 (танакан) после витреоретинальной хирургии далеко зашедшей ПДР способствует снижению частоты более поздних осложнений, а также приводит к улучшению функционального состояния сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде.

Литература

1. Гриншпун М.Н., Галенок В.А., Мазовецкий А.Г., и др. Сравнительный анализ методов определения гликозированного гемоглобина // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 51–54.
2. Егорова Т.Е. Возможности применения Танакана в офтальмологии. Обзор литературы // Клиническая офтальмология – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 148–151.
3. Кагиров Р.Р. Применение гистохрома с целью профилактики интравитреальных кровоизлияний и антиоксидантной защиты сетчатки при хирургическом лечении ПДР. Дис. ... к.м.н., Москва. – 2005. – 123 с.
4. Кравчук Е.А., Донцов А.Е. Антиоксидантный статус водянистой влаги и тканей глаза кролика. Экспериментальное исследование // Офтальмология. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 88–91.
5. Салимжанова Г.В., Шишкин М.М. Антиоксидантная защита сетчатки при витреоретинальной хирургии // Офтальмология на рубеже веков: Сб. науч. статей. – СПб., 2001. – 267с.
6. Солонина С.Н. Антиоксидантная защита в хирургическом лечении больных с пролиферативной витреоретинопатией // Дис. ... к.м.н. Ст.Петербург, 2003. – 188 с.
7. Строков И.А., Лаврова И.Н., Моргоева Ф.Э. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Русск. Мед. Журн. – 2004. – № 12. – С. 585–589.
8. Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Юханова О.А. Опыт применения препарата танакан (Egb 761) в офтальмологии (обзор литературы) // Русск. Мед. Журн. – 2008. – Т. 9(2). – С. 63–71.
9. Шишкин М.М., Бойко Э.В., Миронов А.В. Щадящий вариант витреоретинальной хирургии при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии / / Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – М., 2002. – С. 409–414.
10. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. Anal. Biochem., 1971, Vol. 44(1), – P. 276–287.
11. Böker T. et al. Increased lipid peroxide level and myeloperoxidase activity in the vitreous of patients suffering from proliferative vitreoretinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994; 232(11): 652–656.
12. Huang S.Y., Jeng C., Kao S.C., Yu J.J., Liu D.Z. Improved haemorrhological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. Clin. Nutr., 2004, Vol. 23(4), – P. 615–621.
13. Li-Yun Jia et al. Effect of Topical Ginkgo biloba Extract on Steroid-Induced Changes in the Trabecular Meshwork and Intraocular Pressure //Arch. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126(12). – P. 1700–1706.
14. Li-Jun Zhou et al. Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in PC12 Cells and Protective Effect of Bilobalide. // JPET – 2000. – Vol. 293, N.3. – P. 982–988.
15. Nesser A. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 67. – P. 3–21.
16. Ottolenghi A. Interaction of ascorbic acid and mitochondrial lipids // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 79. – P.355–363.
17. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, et al. Advanced glycation end products-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 290. – P.973–978.
18. Yan F.L., Zheng Y., Zhao F.D. Effects of ginkgo biloba extract Egb 761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia // Acta Neuropathol. – 2008. – Vol. 116(5). – P. 529–535.
19. Yokoi M. et al. Positive correlation between vitreous levels of advanced glycation end products and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy sufficiently treated with photocoagulation // British J. of Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. – P. 397–405.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛКОВО-ТРОМБОЦИТАРНО-ХРЯЩЕВОЙ МЕМБРАНЫ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ПРИ УСТРАНЕНИИ ДЕФОРМАЦИИ И ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

Апостолиди К.Г., Крайник И.В., Бекша И.С., Епифанов С.А.,
Михайлов В.В., Крайник А.И.

УДК: 616.212.5-089

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Резюме

Разработан и применен новый метод реимплантации хрящевой ткани при септопластике. Всем пациентам выполнена имплантация белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны между листками мукоперихондрия. В исследование включены 120 пациентов с деформацией перегородки носа, 12 пациентов с интраоперационным дефектом слизистой оболочки перегородки носа и 6 пациентов с перфорацией перегородки носа.

Ключевые слова: септопластика, размельченный хрящ, белково-тромбоцитарно-хрящевая мембрана, перфорация перегородки носа.

THE USE OF PROTEIN-PLATELET CARTILAGE MEMBRANE IN OTORHINOLARYNGOLOGY AT ELIMINATION OF DEFORMITY AND PERFORATION OF THE NASAL SEPTUM

Apostolidi K.G., Krainik I.V., Beksha I.S., Epifanov S.A., Mikhailov V.V., Krainik A.I.

A new method of reimplantation of cartilage has been developed and applied in septoplasty. Implantation of protein-platelet cartilage membrane between the mukoperichondrium layers has been performed to all patients. The study included 120 patients with deformity of the nasal septum, 12 patients with intraoperative mucosal defect of the nasal septum and six patients with perforation of the nasal septum.

Keywords: septoplasty, crushed cartilage, protein-platelet-cartilaginous membrane, perforation of the nasal septum.

Перегородка носа играет важную роль в физиологии всего дыхательного тракта и организма в целом, а её деформация, приводящая к выраженному затруднению носового дыхания, является одной из наиболее распространенных патологий в оториноларингологии [16].

В течение длительного времени разрабатывались, совершенствовались и на сегодняшний день известны многочисленные методы и способы восстановления носового дыхания – от рутинной подслизистой резекции перегородки носа до различных вариантов септопластики, в том числе с использованием операционной эндовидеотехники.

Перегородка носа после подслизистой резекции остается мягкой, нередко флотирует (смещается при дыхании в ту или другую сторону), приводя к затруднению носового дыхания [19]. Слизистая оболочка, лишенная опоры, часто подвергается дегенеративным изменениям, проявляющимся ощущением сухости в носу, образованием корочек, а нередко и нарушением обоняния [15]. Вследствие гипотрофии слизистой оболочки перегородки носа в ней нередко возникают перфорации, сопровождающиеся более или менее выраженными носовыми кровотечениями и затруднением носового дыхания [5]. При этом в отдаленном послеоперационном периоде не исключена вероятность седловидной деформации наружного носа [21].

Ринохирурги в течение длительного времени доказывали и обосновывали необходимость восстановления скелета перегородки носа во время её хирургической коррекции. В качестве пластического материала для этих целей применяются аутокани [13, 20], аллотрансплантаты [1, 17] и синтетические материалы [10]. Естественно,

аутопластический метод наиболее физиологичен, так как только при нем можно говорить об истинном приживлении трансплантата. Чаще всего из аутогенных трансплантатов используют удаленные участки хряща и кости перегородки носа. Вживление кусочков хряща между листками мукоперихондрия применяется очень давно с целью профилактики послеоперационных перфораций перегородки носа, погашения ее ригидности [7]. Однако, далеко не всегда возможно выкроить из искривленной удаленной части костно-хрящевого скелета перегородки носа достаточную по величине пластину для реимплантации. Более того, фрагменты реимплантируемого хряща, как правило, не имеют надхрящницы, и в этих условиях нарушения трофики при заживлении хрящ скручивается и деформируется, сводя на нет результат операции.

Цель настоящего исследования – разработка метода получения белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны и обоснование ее применения для профилактики осложнений после септопластики, а также при хирургическом лечении перфорации перегородки носа.

Материалы и методы

В специальной литературе описаны многочисленные способы пластики размельченной хрящевой тканью для облегчения процессов формирования и закрепления создаваемых опорных образований.

Первые опыты пластики такого рода относятся к 30-м годам XX века. Свободная пересадка размельченного хряща была применена при исправлении формы подбородка и для устранения западения в области лба и скуловой кости [18]. В дальнейшем способ получил широкое распространение.

Все многочисленные разновидности пластики размельченным хрящом подразделяются на две группы: 1) применение хрящевой массы для предварительного изготовления в мягких тканях крупных хрящевых каркасов сложной формы, которые затем используют при восстановительных операциях; 2) непосредственная пересадка размельченного хряща в область изъяна.

Через месяц после операции размельченный хрящ прорастает фиброзными тяжами, теряет подвижность и превращается в сплошную массу, прочно соединенную с окружающими тканями. В дальнейшем хрящевая масса сохраняет приданную ей форму и выполняет необходимую опорную функцию [6].

Хрящевая ткань обладает целым рядом биологических особенностей, главная из которых – малая физическая активность, связанная с отсутствием в ней сосудов и низким уровнем обмена веществ [9]. Перечисленные свойства хрящевой ткани обеспечивают ее жизнеспособность после пересадки при «питании путем осмоса питательных соков из окружающих тканей». Таким образом, главным фактором, определяющим успех хондропластики, считается сохранение жизнеспособности хрящевого трансплантата, т.е. такого состояния, когда в его клетках происходит обмен веществ и сохраняется способность к делению [4, 12].

А.А. Лимберг (1994) провела изучение обширного клинического материала, включающего более 1000 однородных наблюдений пластики реберной хрящевой ткани человека с исходами, прослеженными в сроки до 15 лет. Это исследование позволило достоверно оценить регенераторные свойства хрящевой ткани и процессы, происходящие между хрящевыми трансплантатами и тканями воспринимающего ложа, определяющие конечные исходы пластики [11]. Аутогенные пересадки характеризуются сохранением нормальной структуры основных компонентов хрящевой ткани большинства реимплантов при наблюдениях в сроки до 30 лет после пересадки крупных хрящевых каркасов и до 15 лет после пересадки размельченного хряща. Клетки хрящевой ткани не обладают способностью воспроизводства хрящевой ткани. Выявлено постепенное нарастание дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани преимущественно периферических отделов аутогенных «саженцев». После пересадки хряща крупным куском эти изменения более выражены, чем после пересадки размельченного хряща.

Проведенные исследования подтвердили эффективность пластики размельченной хрящевой тканью, пересаживаемой при минимальном повреждении тканей воспринимающего ложа. При этом возникает тесный контакт трансплантата и тканей воспринимающего ложа, вызывающий реакцию взаимодействия между ними, более выраженную, чем после пересадки крупных опорных блоков в рассеченной ткани [11].

Для улучшения трофики размельченного хряща и упрощения процесса моделирования ауто трансплантата

нами впервые была использована богатая тромбоцитами плазма крови пациента.

Богатая тромбоцитами аутоплазма (аутоБоТП) – субстанция, получаемая из собственной крови пациента. Изначально она с успехом применена в 1968 году Urist M.P. в Калифорнийском университете. В дальнейшем методика использования аутоБоТП нашла достаточно широкое применение в кардиохирургии под названием «тромбоцитарный концентрат» или «тромбоцитарный гель», в челюстно-лицевой хирургии – для улучшения качества регенерата и ускорения имплантирования «анкер» [14], травматологии [2] и хирургии [8].

АутоБоТП – это плазма, концентрация тромбоцитов в которой превышает нормальную в 3–3,5 раза. В норме концентрация тромбоцитов в среднем – 220 000 на мкл [3]. Стимулирующий эффект БоТП проявляется при концентрации тромбоцитов от 700 000 клеток до 1 000 000 клеток на мкл. При меньшей концентрации стимулирующий эффект не проявляется, и в то же время не было доказано, что увеличение концентрации свыше 1 000 000 клеток на один мкл приводит к дальнейшему ускорению регенерации. БоТП после лизиса α -гранул тромбоцитов содержит, помимо всего прочего, семь основных факторов роста: «PDGF» – тромбоцитарный фактор роста, обладающий митогенной и ангиогенной активностью, а также регулирует деятельность других факторов роста (митогенный эффект приводит к образованию большого количества клеток, участвующих в заживлении, а ангиогенный способствует построению новых капилляров); «TGF» – трансформирующий фактор роста (α и β); «VEGF» – фактор роста эндотелия сосудов; фактор роста эпителия «EGF» и адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин, витронектин). Эти естественные факторы роста находятся в определенных соотношениях. Количество их в клетке генетически детерминировано. Они воздействуют на рецепторы клеточных мембран стромальных стволовых клеток с высокой степенью аффинности, вызывая их пролиферацию.

Данное обстоятельство значительно расширяет перспективы использования измельченных фрагментов аутохрящей с реконструктивной и пластической целью в ринологии. Особенно перспективным представляется использование БоТП с измельченными хрящами для профилактики и лечения перфораций перегородки носа.

Проведенные совместные исследования *in vitro* в лаборатории клеточных технологий Института биофизики АН России показали, что находящиеся в аутобелке хрящевые графты, не превышающие размеры 0,5 мм³ и помещенные на питательные среды, сохраняют жизнеспособность и способность к клеточному росту из содержащихся в них хондробластов.

Нами разработан новый метод полного восстановления скелета перегородки носа во время ее хирургической коррекции, используя при этом фрагменты аутохряща и богатой тромбоцитами плазмы аутокрови пациента (аутоБоТП).

Непосредственно перед операцией в вакуумные пробирки с цитратом натрия забирается кровь пациента (8 пробирок для коагулограммы по 5,0 мл в каждую). Путем центрифугирования из крови выделяется богатая тромбоцитами плазма (рис. 1). Плазма из пробирок забирается в шприц (в среднем из 8 пробирок набирается 16,0–22,0 мл плазмы). Эритроцитарный сверток в дальнейшем не используется и удаляется. (Все технологии приготовления аутоБТП связаны с удалением эритроцитов из свертка, таким образом, полностью исключается цитотоксическое действие продуктов распада эритроцитов)

По ходу операции фрагментарно извлекается четырехугольный хрящ. Необходимо отметить, что размер и форма хряща, а также его фрагментов, не имеют никакого существенного значения (рис. 2). Возможно удаление исключительно деформированных участков и хрящевых гребней, с сохранением ровной его части. Извлеченные фрагменты хряща тщательно размельчаются. Для этого могут быть использованы как специальные приспособления («крушилки»), так и подходящий для этих целей медицинский инструментарий, например, иглодержатель.

Богатая тромбоцитами плазма переносится в емкость с ровной поверхностью, туда же добавляются размельченные фрагменты хряща. Причем, чем больше будет добавлено хрящевых фрагментов, тем большую по площади белково-тромбоцитарно-хрящевую мембрану (БТХМ) ожидается получить (рис. 3).

Для инициации процесса полимеризации в емкость добавляется катализатор 10% CaCl_2 (из расчета 4 капли раствора на 1 мл плазмы), что приводит к активации каскада свертывания с образованием фибрина из фибриногена, а также к активации и последующей дегрануляции тромбоцитов. Тромбоциты оказываются захваченными фибриновой сетью, высвобождают свое содержимое, стабилизируют сверток благодаря фибрину, коллагену и клейким гликопротеинам. Формирующаяся фибриновая матрица представлена естественным фибриновым свертком, который способствует нормальной клеточной инфильтрации моноцитов, фибробластов и других клеток, играющих важную роль в заживлении ран. Во время дегрануляции тромбоциты высвобождают большое количество веществ, обеспечивающих первичный гемостаз. К таким веществам относятся: серотонин, катехоламины, ADP; фибриноген, фибронектин, АТР; фактор V, фактор 8 (фон Виллебранда), тромбоксан A2, кальций.

Такое же или даже более важное значение имеют высвобождаемые тромбоцитами факторы роста, которые улучшают заживление ран посредством аутокринного и паракринного механизмов. К данным факторам роста относятся: полученный из тромбоцитов фактор роста (PDGF), фактор ангиогенеза (PDAF) и фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF), а также трансформирующий фактор роста бета (TGFb) и инсулиноподобный фактор роста (IGF).



Рис. 1. Разделенные после центрифугирования пробирок компоненты крови – плазма и «эритроцитарный осадок»



Рис. 2. Фрагменты удаленного хряща перегородки носа



Рис. 3. Этап группирования хрящевых графт в аутоплазме

Фрагменты хряща необходимо сгруппировать по центру для придания желаемой формы будущему импланту (рис. 3). Эмпирически нами выбрана форма овала. Сформировавшиеся через некоторое время тромбоцитарно-фибриновые свертки перемещаются к центру на сгруппированные размельченные фрагменты хряща.

В результате через несколько минут получается оформленная белково-тромбоцитарно-хрящевая мембрана, свободно плавающая в плазме.

Мембрана извлекается, марлевыми салфетками отжимаются остатки плазмы и получаются прочная, эластичная однородная конструкция по площади в несколько раз превышающая изначальные хрящевые фрагменты (рис. 4). Размельченные хрящевые фрагменты надежно спаяны между собой нитями фибрин-полимера, что обуславливает особую прочность и эластичность полученной мембраны. (Она с легкостью выдерживает на себе вес до 50–70 г, не изменяя своей структуры и целостности).

Можно придать мембране желаемую форму и дать ей слегка подсохнуть для фиксации заданных изменений. Перед имплантацией между листками мукоперихондрия из мембраны можно при желании выкроить лоскут соответствующего размера, либо она укладывается целиком (рис. 5). Завершается операция традиционно тампонадой обеих половин носа.

Результаты хирургического лечения больных и их обсуждение

В 2010–2011 гг. в ЛОР-отделении НМХЦ им. Н.И. Пирогова по поводу деформации перегородки носа были оперированы 220 пациентов, из них 120 человек – по разработанной нами методике, а 100 человек, перенесших традиционные септопластику, составили контрольную группу. У всех пациентов после септопластики с применением белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны отмечены лучший функциональный результат операции и меньшее количество осложнений, чем такие же показатели у больных в контрольной группе (таблица 1.).

Следует отметить, что белково-тромбоцитарно-хрящевая мембрана эластична, обладает высокой степенью адгезии к раневой поверхности и надежно фиксируется между листками мукоперихондрия, что исключает ее смещение во время тампонады полости носа.

Таким образом, при использовании белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны при септопластике в послеоперационном периоде в значительной степени уменьшаются такие нежелательные последствия, как флотация лишенных плотного субмукозного каркаса участков



Рис. 4. Приготовленная белково-тромбоцитарно-хрящевая мембрана



Рис. 5. Этап реимплантации белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны

перегородки носа, вторичная деформация перегородки носа, а высокая адгезия мембраны к листкам мукоперихондрия является также профилактикой кровотечения и образования гематомы перегородки носа.

В отличие от синтетических материалов в послеоперационном периоде нет риска развития атрофических процессов со стороны слизистой оболочки перегородки носа ввиду активной васкуляризации белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны, и при этом отсутствует риск развития иммунологических реакций в организме реципиента.

Табл. 1. Сравнительная оценка результатов операций

Методика операции	Осложнения						всего операций	всего осложнений
	гематома	перихондрит	перфорация	флотация	Вторичная деформация	кровотечение		
Септопластика аутохрящом	5	1	3	10	5	2	100	26 (26%)
Септопластика с БТХМ	1	0	0	0	1	0	120	2 (1,7%)
Всего	6	1	3	10	6	2	220	28

Применение белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны для профилактики и закрытия перфорации перегородки носа

До настоящего времени остается актуальной проблема перфорации перегородки носа. При отслойке слизистой оболочки перегородки носа во время операции из-за спаек, удвоения пластин хряща и/или кости после травмы носа, выраженной деформации в виде острых гребней и шипов во время операции не всегда удается избежать нарушения целостности листков мукоперихондрия. В послеоперационном периоде такие разрывы, особенно расположенные на симметричных участках, непременно приводят к формированию перфорации перегородки носа. Имплантация белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны между листками мукоперихондрия в таких случаях в значительной степени нивелирует риск развития перфорации.

Подобная ситуация у нас сложилась в 12 случаях. При клиническом наблюдении этих больных в динамике в течение года небольшая перфорация (до 0,5 см в диаметре) сформировалась лишь у одного пациента в заднем отделе перегородки носа, неукрепленного белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраной.

Белково-тромбоцитарно-хрящевая мембрана использована нами для устранения перфорации перегородки носа средних размеров (до 1,0 см в диаметре). После отсепаровки листков мукоперихондрия между ними на область перфорации укладывается подготовленная БТХМ, большая по площади, чем размер перфоративного отверстия. Уже через 7–10 дней после операции отмечается тенденция к васкуляризации белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны с последующей эпителизацией. Данным методом в 2010 г. оперированы 6 больных. При контрольной риноскопии через 1, 3, 6, 12 месяцев у всех пациентов отмечается стойкое закрытие дефекта перегородки носа.

Заключение

1. Использование белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраны при септопластике позволяет восполнить любой резецированный дефект хрящевой и костной частей перегородки носа, устраняет возможные послеоперационные осложнения, такие как флотация перегородки носа при акте дыхания, образование перфорации и гематом.
2. Метод септопластики с белково-тромбоцитарно-хрящевой мембраной, будучи аутопластическим, обуславливает отсутствие риска развития иммунологических реакций в организме реципиента.
3. Учитывая дешевизну и простоту техники приготовления мембраны, обоснована возможность широкого применения данного метода для септопластики и устранения перфораций перегородки носа.

Литература

1. Богданов В.В., Болабанцев А.Г. Подслизистая резекция перегородки носа с имплантацией брезентовости: Зон. науч.-практ. конф. оторинолар. (тез. докл.)-Иркутск, 1990. – 62 с.
2. Брехов В.П. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: Дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2005.
3. Вашкинел В.К. Структура и функция тромбоцитов / В.К. Вашкинел. – М., – 198 с.
4. Виноградова Т.П. Пересадка хряща у человека. М., «Изд-во Акад. Мед. Наук СССР», 1950. – 67 с.
5. Воячек В.И. Способы устранения структурных дефектов наружного носа. – Л.: Медгиз, 1963. – 96 с.
6. Груздкова Е.В. Замещение дефектов нижней челюсти трупным хрящом. – «Стоматол.», 1949, 3, – С. 42–44.
7. Демидов П.А. Опыт аутореимплантации четырехугольного хряща, иссеченного при подслизистой резекции носовой перегородки // Вестн. оториноларингологии. – 1965. – № 1. – С. 59–63.
8. Зинин В.Ю., Кожевников А.М., Зотов В.А. Использование богатой тромбоцитами плазмы в лечении больных с венозными трофическими язвами: III хирургический конгресс «Научные исследования в реализации программы Здоровье населения России» (тез. докл.) – Москва, 2008. – С5.
9. Карташевский Н.Г. О возможности использования консервированных трупных тканей для клинических целей. – В кн.: «Вопр. перелив. крови и клин. мед.», Киров, 1962, – С. 211–217.
10. Курилин И.А., Федун Н.Ф. Восстановление спинки носа и носовой перегородки при деформации протезами из тефлона // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1967. – № 1. – С. 25–30.
11. Лимберг А.А. Теоретические аспекты свободной пересадки размельченных хрящевой и костной тканей в восстановительной хирургии лица: Дис. ... докт. мед. наук. – Ленинград, 1974.
12. Михельсон Н.М. Хрящ как опорный материал в восстановительной хирургии. – «Сов. мед.», 1946, 1–2, – С. 17–18.
13. Стукер Фред Дж. Структурная реконструкция при повторной ринопластике с использованием ушного хряща // Российская ринология. – 1994. – № 1. – 73 с.
14. Altmeppen J, Hansen E, Bonnlander GL, Horch RE, Jeschke MG. Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. J. Surg. Res. 2004, Vol. 117, – P. 202–207.
15. Edwards N. Septoplasty // J. Laryng. Otol. – 1975. – Vol. 89, № 9. – P. 875–897.
16. Gray L.P. Deviated nasal septum Incidence and etiology // Ann. Otol. – 1978. – Vol. 87. – Suppl 50. – P. 3–20.
17. Hellmich S. Reconstruction of the destroyed septal infrastructure // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1989. – Vol. 100, № 2. – P. 92–94.
18. Maliniac J.W. Rhinoplasty and restoration of facial contour. Philadelphia, F.A. Davis Co., 1947, 327 p.
19. Peacock M.R. Sub-mucous resection of the nasal septum // J. Laryng. Otol. – 1981. Vol. 95, № 4. – P. 341–356.
20. Schultz-Coulton H.J. Die Korrektur ausgeprägter Deformaten des ventrokaudalen Septumabschnitts beim Kind // H.N.O. – 1983. – Bd 91, № 1. – P. 6–9.
21. Stoksted P.E., Outzen K.E. Septorhinoplastic procedures versus submucous resection of the septum, using septum perforation as an indicator // Rhinology. – 1989. – Vol. 27, № 1. – P. 63–66.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ И ПАЛЛИАТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Роман Л.Д., Карачун А.М., Самсонов Д.В.

ГУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

УДК: 616.33-006.6-039.76/.75

Резюме

За период с 2000 по 2005 годы оперированы 223 больных местнораспространенным раком желудка. Общая 5-летняя выживаемость составила 17,9±2,6%, медиана выживаемости – 12 месяцев. Выявлены категории пациентов, у которых радикальные вмешательства не привели к улучшению отдаленных результатов лечения. Отмечено улучшение выживаемости больных, получивших паллиативное хирургическое лечение по сравнению с симптоматическими вмешательствами.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, хирургическое лечение, комбинированные операции, паллиативная хирургия, мультиорганные резекции.

LONG-TERM RESULTS OF RADICAL AND PALLIATIVE SURGERY OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

Roman L.D., Karachun A.M., Samsonov D.V.

223 patients with locally advanced gastric cancer were operated during the period from 2000 to 2005 years. The overall 5-year survival rate was 17,9±2,6%, median survival – 12 months. Categories of patients who had no improved long-term results of treatment after radical surgery were identified. The patients had better survival results after palliative surgery versus symptomatic interventions.

Keywords: locally advanced gastric cancer, surgical treatment, outcomes/long-term results of surgical treatment, combined surgery, palliative surgery, multiorgan resections.

Введение

Рак желудка (РЖ) в структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями занимает вторую позицию после рака легких. По оценкам разных авторов [2, 7, 21] частота местнораспространенного РЖ среди всех вновь выявленных больных этой нозологией колеблется от 20 до 60%.

Столь разноречивые данные объясняются тем обстоятельством, что понятие «местнораспространенный РЖ» различными авторами трактуется по-разному. Одни исследователи [6] под местнораспространенным понимают РЖ IV стадии при отсутствии отдаленных метастазов (T1-3N3M0, T4N1-3M0). Другие [3] полагают, что РЖ следует считать местнораспространенным, если имеется опухолевая инвазия серозной оболочки и/или наличие хотя бы одного метастатического лимфатического узла (T3-4N0M0, T1-4N1-3M0). Третьи [8, 9] считают, что местнораспространенный рак – это «опухоль с большей распространенностью, чем ранний рак», при этом под ранним раком авторы понимают случаи с распространенностью T1N1-2M0, к местнораспространенному же относят T2-4N0-3M0 стадии. Четвертые [1, 11] данным термином обозначают поражение всей толщи стенки желудка с гистологически верифицированным врастанием в соседние структуры при отсутствии отдаленных метастазов (T4N0-3M0).

По нашему мнению наиболее удобным с практической точки зрения является последнее определение. Оно позволяет выделить относительно однородную группу пациентов, которым для достижения радикальности вмешательства требуется выполнение комбинированных операций.

Отдаленные результаты таких вмешательств, представленные в литературе, достаточно разноречивы, что

обусловлено как терминологическими разногласиями, так и отсутствием единой хирургической тактики. Так, 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным РЖ после радикальных комбинированных вмешательств в ряде исследований отсутствует [4, 10] либо невысока – 12,7–25,0% [6, 8, 11, 13, 18, 19, 21]. Другие авторы [1, 14, 15, 16, 20, 22] сообщают о 5-летней выживаемости после расширенных комбинированных операций на уровне 34,1–59,3%. Разноречивыми остаются и показания к мультиорганным и паллиативным резекциям. Все это определяет актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе результатов обследования и хирургического лечения 223 больных местнораспространенным РЖ, оперированных в 1 хирургическом отделении Ленинградского областного онкологического диспансера за период с 2000 по 2005 годы. У всех пациентов диагноз верифицирован гистологически, глубина инвазии опухолью стенки желудка классифицирована как T4 при степени регионарного метастазирования от N0 до N3 либо Nx и отсутствии отдаленных метастазов (классификация Международного противоракового союза).

Мужчин было 139 (62,3%), женщин – 84 (37,7%). Соотношение мужчин и женщин составило 1,7:1. Средний возраст больных местнораспространенным РЖ составил 63,0±0,6 лет, минимальный – 35 лет, максимальный – 81 год.

Все больные местнораспространенным РЖ разделены на три группы. В первую группу вошли 169 (75,8%) больных, которым были выполнены радикальные (R0) комбинированные вмешательства. Вторую группу составили 24 (10,7%) пациента, которым выполнены пал-

лиативные комбинированные резекции. Третья группа представлена 30 (13,5%) больными, хирургическое лечение у которых ограничено симптоматическими и эксплоративными вмешательствами.

Резектабельность больных местнораспространенным РЖ составила 86,5% (193 больных). Всем пациентам первой и второй групп выполнены комбинированные операции, при этом в 155 (80,3%) случаях произведена гастрэктомия, в 36 (18,7%) – дистальная субтотальная резекция желудка, в 2 (1,0%) – проксимальная субтотальная резекция желудка.

Радикальные (R0) операции в 154 (91,1%) случаях сопровождались внутрибрюшной лимфодиссекцией в объеме D2 и в 15 (8,9%) – в объеме D3. При паллиативных вмешательствах в 11 (45,8%) случаях выполнена D2-лимфодиссекция, в 13 (54,2%) – D1.

30 больным третьей группы в 15 (50,0%) случаях выполнено формирование обходного гастроэнтероанастомоза по Вельфлеру, в 2 (6,7%) – энтеростомия по Майлдо, в 13 (43,3%) – вмешательство ограничено эксплоративной лапаротомией.

Пациенты всех трех групп существенно не отличались по полу, возрасту, имеющейся сопутствующей соматической патологии.

Результаты и их обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным раком желудка составила 17,9±2,6%, медиана выживаемости – 12 месяцев (рисунок 1).

В группе больных, которым были выполнены комбинированные радикальные операции, 5-летняя выживаемость составила 25,8±4,0%, медиана выживаемости – 16 месяцев. После паллиативных комбинированных резекций достигнута 3-летняя выживаемость на уровне 4,3±1,8%, ни один больной не прожил более 4 лет, медиана выживаемости составила 12 месяцев. После симптоматических и эксплоративных операций наблюдалась 1-годичная выживаемость в 3,3±1,2%, 2-летней выживаемости не отмечено, медиана выживаемости для данной группы – 3 месяца. Различия в отдаленных результатах лечения между указанными группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Более детальному изучению подверглось влияние, оказываемое различными факторами прогноза на выживаемость больных после выполнения радикальных вмешательств (таблицы 1 и 2).

На основании полученных данных нами выделены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза, К относительно благоприятным прогностическим факторам в отношении отдаленных результатов хирургического лечения местнораспространенного рака желудка мы отнесли:

- инвазию рака желудка не более чем в два соседних органа;
- распространение опухоли желудка на печень, брыжейку поперечной ободочной кишки, толстую кишку;

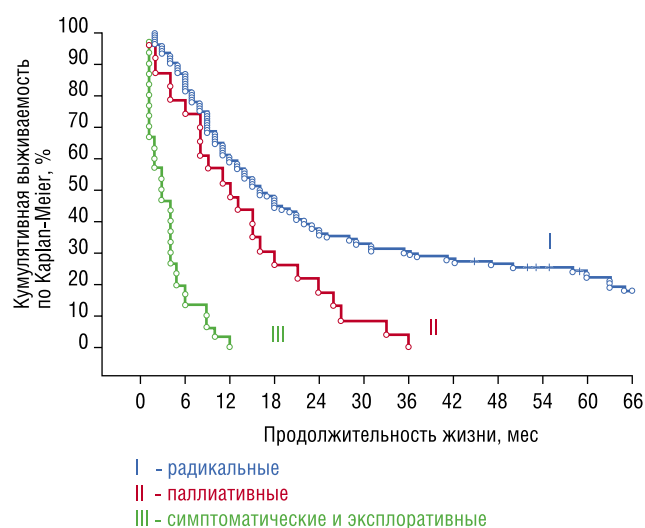


Рис. 1. Выживаемость больных местнораспространенным раком желудка в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства

Табл. 1. Зависимость выживаемости больных местнораспространенным раком желудка после R0 вмешательств от различных прогностических факторов

Прогностические факторы		Выживаемость %			Медиана выживаемости
		1-летняя	3-летняя	5-летняя	
Количество резецированных соседних структур	+1	64,8±6,2	35,2±6,2	29,2±5,6	16 мес.
	+2	61,4±7,2	34,1±6,8	29,8±6,3	18 мес.
	+3	54,5±8,7	21,1±5,9	15,2±4,5	14 мес.
	+4	57,1±21,2	–	–	12 мес.
Объем вмешательства на желудке	ГЭ ¹	61,3±4,5	30,6±3,9	24,7±3,5	16 мес.
	СРЖ ²	59,3±9,5	26,0±7,5	21,6±6,6	16 мес.
Макроскопический тип роста опухоли по Borrmann	I	76,9±10,5	46,2±14,6	30,8±12,5	29 мес.
	II	33,3±16,3	11,1±7,3	11,1±7,3	10 мес.
	III	65,4±5,1	30,8±4,8	25,1±4,2	18 мес.
	IV	52,6±8,2	26,3±6,3	23,4±5,9	13 мес.
Степень гистопатологической дифференцировки опухоли	G1	100,0	50,0±24,0	50,0±24,0	23 мес.
	G2	73,8±5,9	33,3±6,9	22,8±5,4	16 мес.
	G3	55,7±5,5	26,6±4,4	23,8±4,1	14 мес.
	G4	45,5±16,1	27,3±12,9	18,2±9,7	11 мес.
Наличие регионарных метастазов	N0	80,9±4,8	45,2±7,7	40,2±7,4	25 мес.
	N1	64,3±7,1	38,1±7,3	27,2±6,1	17 мес.
	N2	44,7±8,1	15,8±4,3	13,2±3,7	10 мес.
	N3	31,3±11,2	–	–	7 мес.
Возраст	41–50 лет	63,2±10,7	10,5±4,3	10,5±4,3	15 мес.
	51–60 лет	58,1±8,9	32,2±7,9	12,9±4,1	17 мес.
	61–70 лет	59,0±6,2	34,4±5,8	24,2±4,7	18 мес.
	>70 лет	65,4±9,0	26,9±7,9	23,1±7,1	16 мес.

Примечание: ¹ – ГЭ – гастрэктомия; ² – СРЖ – субтотальная резекция желудка.

Табл. 2. Выживаемость больных после радикальных вмешательств при инвазии опухоли желудка в различные соседние структуры

Пораженные соседние структуры	5-летняя выживаемость	Медиана выживаемости
Брыжейка поперечной ободочной кишки	29,3±5,0%	16 мес.
Поджелудочная железа	10,9±2,6%	15 мес.
Диафрагма	25,4±7,4%	16 мес.
Забрюшинное пространство	5,9±2,8%	10 мес.
Толстая кишка	33,3±13,7%	23 мес.
Селезенка	9,1±5,4%	15 мес.
Печень	44,4±18,1%	20 мес.

- полиповидный тип роста опухоли (Borrmann I);
- высокую (G1) степень гистопатологической дифференцировки опухоли;
- отсутствие регионарных метастазов;
- возраст пациентов в интервале от 61 до 70 лет.

К неблагоприятным прогностическим факторам в отношении отдаленных результатов отнесены:

- обширный местнораспространенный опухолевый процесс, обуславливающий необходимость выполнения комбинированного вмешательства с резекцией более двух соседних органов и/или структур;
- распространение опухоли желудка на забрюшинную клетчатку, поджелудочную железу, селезенку;
- обширное регионарное метастазирование;
- относительно молодой возраст больных (моложе 50 лет).

Полученные данные указывают на наличие категорий больных местнораспространенным РЖ, выполнение радикальных комбинированных вмешательств у которых не приводит к улучшению выживаемости.

Заключение

При местнораспространенном РЖ комбинированные вмешательства при возможности полного удаления опухоли (R0) характеризуются относительно благоприятными результатами лечения. Вовлечение в опухолевый процесс трех соседних органов статистически значимо ухудшает отдаленные результаты хирургического лечения, а четырех – делает их неудовлетворительными.

Паллиативные резекции при местнораспространенном РЖ способны не только бороться с жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса и повышать качество жизни больных, но также улучшают выживаемость пациентов.

Таким образом, современная лечебная тактика в отношении местнораспространенного РЖ должна базироваться на активной хирургической позиции. Вместе с тем, неудовлетворительные отдаленные результаты даже хирургически «радикальных» мультиорганных резекций требуют разработки критериев, ограничивающих выполнение таких вмешательств при наличии прогностических факторов высокого риска послеоперационных осложнений и летальности.

Литература

1. Абдихакимов А.Н. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка T4N2M0 // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 1. – С. 23–27.
2. Бондарь Г.В. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович [и др.] // *Онкология*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 171–175.
3. Брехов Е.И. Хирургическое лечение местно-распространенного рака желудка с послеоперационной лучевой терапией / Е.И. Брехов, С.А. Привезенцев, И.Ю. Кулешов [и др.] // *Рос. онкол. журн.* – 2003. – № 4. – С. 24–26.
4. Вареников А.И. Многокомпонентное лечение больных с распространенными формами рака желудка : автореф. дис. ... канд. мед. наук – Уфа, – 2003. – 32 с.
5. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2008. – Т. 19, № 2 (прил. 1). – С. 52–90.
6. Давыдов М.И. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка / М.И. Давыдов, А.Н. Абдихакимов, Б.Е. Полоцкий [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2002. – № 2. – С. 33–41.
7. Петельникова Е.С. Непосредственные результаты хирургического лечения рака желудка / Е.С. Петельникова, Т.В. Ким, Е.Г. Ким // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 373–374.
8. Скоропад В.Ю. Рациональная тактика лечения местно-распространенного рака желудка: место лучевой терапии // *Практ. онкол.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 28–35.
9. Стилиди И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка / И.С. Стилиди, С.Н. Нерд // *Практ. онкол.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 20–27.
10. Сукач С.Е. Комбинированная гастрэктомия с расширенной лимфаденэктомией в хирургическом лечении рака желудка : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 25 с.
11. Чарторижский В.Д. Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., – 1996. – 27 с.
12. Чиссов В.И. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [и др.] // *Рос. онкол. журн.* – 2002. – № 1. – С. 35–39.
13. Carboni F. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience / F. Carboni, P. Lepiane, R. Santoro [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 90, № 2. – P. 95–100.
14. Kobayashi A. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer / A. Kobayashi, T. Nakagohri, M. Konishi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 464–470.
15. Kodama I. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study / I. Kodama, H. Takamiya, K. Mizutani [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1997. – Vol. 184, № 1. – P. 16–22.
16. Korenaga D. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs / D. Korenaga, T. Okamura, H. Baba [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1988. – Vol. 75, № 1. – P. 12–15.
17. Lawrence W. The national cancer data base report on gastric cancer / W. Lawrence, H.R. Menck, G.D. Steele [et al.] // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75, № 7. – P. 1734–1744.
18. Martin R.C. Achieving R0 resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? / R.C. Martin, D.P. Jaques, M.F. Brennan [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194, № 5. – P. 568–577.
19. Ryu S.Y. Prognosis of gastric carcinoma invading the mesocolon / S.Y. Ryu, J.K. Joo, Y.K. Park [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 179–184.
20. Saito H. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma / H. Saito, S. Tsujitani, Y. Maeda [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 206–211.
21. Shchepotin I.B. Extended surgical resection in T4 gastric cancer / I.B. Shchepotin, V.A. Chorny, R.J. Nauta [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1998. – Vol. 175, № 2. – P. 123–126.
22. Wan Y.L. Clinical analysis of combined resection for T4 gastric cancer: report of 69 cases / Y.L. Wan, Y.C. Liu, J.Q. Tang [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 594–596.

Контактная информация

Карачун Алексей Михайлович
 191104, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37 ГУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», 1 хирургическое отделение,
 Факс: +7 (812) 272-59-24, e-mail: karachun@ou.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Федотов Д.Ю.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.351-006.6-089

Резюме

В исследовании представлен опыт применения высокотехнологичных оперативных вмешательств при лечении рака прямой кишки.

Ключевые слова: Рак, прямая кишка, передняя резекция, операция Гартмана, резекция, робот-ассистированные операции.

APPLICATION OF HIGH-TECH OPERATIONS IN SURGICAL TREATMENT OF RECTAL CANCER

Stoiko Yu.M., Levchuk A.L., Stepaniuk I.V., Fedotov D.Yu

The study presents the experience of high-tech surgical interventions in the treatment of rectal cancer.

Keywords: Cancer, rectum, anterior resection, Hartmann's operation, resection, robotic-assisted surgery.

Введение

За последние десятилетия заболеваемость больных раком прямой кишки в структуре онкологической патологии возросла до 31,1% и занимает 4 место [5, 17]. Хирургический метод остается основным в лечении больных раком прямой кишки [6]. Совершенствование хирургической техники и анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, появление новых технологий, облегчающих выполнение сложных операций, позволили снизить количество осложнений и послеоперационную летальность [4, 15]. Широкое внедрение в практику новых и совершенствование прежних конструкций сшивающих аппаратов расширило возможности выполнения органосберегающих операций на прямой кишке, обеспечив повышение качества жизни пациентов, улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения [8, 16].

Объем резекции при локализации опухоли в верхней и средней трети прямой кишки продолжает оставаться предметом дискуссии. Передняя резекция прямой кишки является для больных раком прямой кишки с локализацией опухоли на 6–18 см от края ануса операцией выбора. Это общепринятое радикальное онкологическое хирургическое вмешательство, позволяющее наиболее полно сохранить функцию прямой кишки как органа [1, 10]. Некоторые авторы выступают за полное удаление мезоректума, как субстрата для рецидива опухоли, что приводит к ишемии ампулярной части прямой кишки и вынуждает выполнить низкую переднюю резекцию [3, 11]. В то же время многие считают достаточным иссечение лишь части мезоректальной клетчатки, ставя в основу сохранение кровоснабжения прямокишечной культи и резервуарной функции [13].

Формирование колоректальных анастомозов при передней резекции прямой кишки с помощью сшивающих аппаратов является оптимальным методом, характеризующимся относительно низкой частотой

осложнений и хорошим функциональным результатом [8, 16]. Передняя резекция прямой кишки выполнима, как правило, при локализации опухоли на высоте 6–18 см от края ануса, однако, степлерный циркулярный анастомоз может быть наложен и при локализации опухоли на высоте 4–7 см от зубчатой линии, так называемые низкие («ультранизкие») передние резекции [5, 9, 12, 14].

Материалы и методы

Обязательными методами предоперационного обследования больных раком прямой кишки считаем: определение уровня онкомаркеров РЭА и СА-19-9, выполнение фиброколоноскопии с биопсией опухоли, эндоректальной сонографии, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии легких. При подозрении на отдаленные метастазы выполняли компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей с контрастированием. В случаях экзофитного роста опухоли прямой кишки считали целесообразным выполнение магнитно-резонансной томографии органов малого таза [5, 17]. Операции проводили, соблюдая онкологические принципы: антибластику, бластику, зональность и футлярность [8, 18].

Передняя и низкая передняя резекции прямой кишки выполнены 111 и 46 больным (табл. 1), соответственно (106 мужчин и 51 женщина), в возрасте от 27 до 86 лет по поводу рака прямой кишки верхнего и среднего ампулярного отделов (табл. 2). У 91,3% больных интрамуральный рост опухоли ограничивался кишечной стенкой, экстраорганный рост выявлен у 8,7% больных. Регионарные метастазы диагностированы у 37,6% больных, отдаленные метастазы – в 10 случаях (5,9%). Большинству пациентов (90,4%) сигморектоанастомоз «конец в конец» накладывали циркулярным сшивающим аппаратом «Ethicon» (29 мм) или «AutoSuture» (31 мм). Показания к выполнению низкой передней резекции прямой кишки ограничивали в зависимости от размеров, глубины инвазии опухоли и на-

Табл. 1. Характер выполняемых оперативных вмешательств

№	Характер операции	Число больных	
		абс.	%
1	Передняя резекция прямой кишки / с формированием привентивной колостомы	111 / 4	44,4/1,6
2	Низкая передняя резекция прямой кишки / с формированием привентивной колостомы	46/10	18,4/4
3	Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки	12	4,8
4	Робот-ассистированная низкая передняя резекция прямой кишки	9	3,6
5	Операция Гартмана	38	15,2
6	Разгрузочная сигмостомия	36	14,4
всего		250	100

Табл. 2. Локализация опухоли прямой кишки

№	Высота расположения нижнего края опухоли от края ануса (см.)	Число больных	
		абс.	%
1	От 4–7	57	22,8
2	От 7–10	81	32,4
3	От 10–18	112	44,8
всего		250	100

личия регионарных увеличенных лимфатических узлов. Наличие опухоли в нижнем ампулярном отделе прямой кишки, соответствующее стадии $T_{1-2}N_0M_0$, предполагает техническую возможность выполнения низкой передней аппаратной лапароскопической резекции прямой кишки [2, 11, 12]. Уровень межкишечного анастомоза не влияет на необходимость наложения превентивной илео- или трансверзостомы [10, 17].

У больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, мезоректальную клетчатку удаляли частично, с расположением границы на 5 см дистальнее линии пересечения кишки, ветви средней прямокишечной артерии сохраняли. Низкие передние резекции характеризовались полным удалением мезоректума, лигированием средних прямокишечных артерий и вен, прямая кишка пересекалась непосредственно над леваторами.

Механический шов анастомозов выполняли с помощью аппаратов одноразового применения с дозированной компрессией и диаметром рабочей части 29 и 31 мм фирм «Ethicon» и «AutoSuture». При передней резекции ($n=111$) на дистальный конец прямой кишки накладывали обвивной циркулярный шов нитью «Polisorb» № 2 и затягивали ее вокруг штока выдвижной головки аппарата. При низких передних резекциях ($n=46$) применяли технику двойного прошивания: культю прямой кишки вначале герметизировали и отсекали артикуляционным аппаратом линейного шва «AutoSuture Universal» 45 (синяя кассета), после чего санировали спиртовым раствором хлоргексидина, затем трансанально накладывали аппаратный циркулярный анастомоз, в процессе формирования которого срезали линейный скрепочный шов, который всегда отправлялся на гистологическое

исследование. К недостаткам этой методики относится наличие несрезающегося циркулярным ножом избытка линейного скрепочного шва, расположенного по краям циркулярного соустья [11, 18]. Их по возможности погружали в полукисетные или линейные швы. Таз и зону операции промывали водным раствором хлоргексидина одновременно с проведением пробы на герметичность соустья. Брюшное тазовое дно восстанавливали, как при передних, так и при низких передних резекциях во всех наблюдениях, используя однорядный узловый шов. Таз и брюшную полость дренировали отдельно. Для дренирования таза использовали две двухпросветные полихлорвиниловые трубки диаметром 10 мм, которые проводили параректально пресакрально и выводили через промежность. Брюшная полость дренировалась одним двухпросветным дренажом, который устанавливался поверх швов, герметизирующих тазовую восстановленную брюшину.

Результаты и обсуждение

Передняя резекция прямой кишки с формированием разгрузочной трансверзостомы выполнена у 14 больных (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 49 до 83 лет, оперированных по поводу рака среднего и верхнего ампулярного отделов прямой кишки (Табл. 1). Основным показанием к наложению разгрузочной колостомы являлся стенозирующий характер роста опухоли, не позволяющий удовлетворительно очистить и подготовить толстую кишку к наложению межкишечного анастомоза. В нашем исследовании влияние на частоту несостоятельности анастомоза оказывали такие факторы как нарушение кишечной проходимости и технические трудности при формировании степлерного циркулярного шва сигморектального анастомоза (натяжение анастомозирующих концов кишки, отсутствие всех слоев в срезанных аппаратом кольцах анастомоза, необходимость в наложении дополнительных герметизирующих швов). Анализ результатов свидетельствовал, что ультразвуковые передние резекции прямой кишки достоверно осложнялись в 2 раза чаще, чем стандартные. Регионарные метастазы выявили у 12 пациентов (86,5%), отдаленные метастазы в печени диагностировали в 2 случаях (13,5%). Закрывание разгрузочной колостомы осуществляли через 8 недель после операции.

Операция Гартмана выполнена 38 больным (Табл. 1) (26 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет по поводу рака среднего и верхнего ампулярного отделов прямой кишки, независимо от прорастания опухоли в окружающие органы и ткани, а также наличия регионарных и отдаленных метастазов. Основными требованиями необходимого выполнения обструктивной резекции прямой кишки явились: наличие острой обтурационной толстокишечной непроходимости у 33 больных (72,2%) или неудовлетворительная подготовка толстой кишки у 5 пациентов (27,8%) во время плановых оперативных вмешательств, при стенозирующих опухолях прямой

кишки. У большинства больных данной группы отмечен местнораспространенный рост опухоли прямой кишки T₃-T₄ – 96%. Метастатические поражения параректальных лимфатических узлов обнаружены у 83,3% больных, отдаленные метастазы – 36,4% случаях.

Выведение разгрузочной колостомы выполнено 36 больным (табл. 1) (18 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 44 до 86 лет по поводу неоперабельного рака прямой кишки. Основным требованием необходимости наложения противоестественного заднего прохода явился так называемый «запущенный» местнораспространенный или метастатический рак прямой кишки, сопровождающийся тяжелым общим состоянием больных. В 20 случаях (62,5%) решение о необходимости выведения колостомы принято интраоперационно, в 16 случаях (37,5%) – на этапе дооперационного обследования. В 30 случаях (84,8%) двухствольный противоестественный задний проход наложен на сигмовидную кишку, в 6 случаях (15,2%) – на поперечную ободочную кишку. Наличие отдаленных метастазов, асцита, тяжелой сопутствующей патологии послужило причиной отказа от резекции прямой кишки у 25 (78,4%) больных, местнораспространенный опухолевый процесс с тяжелой сопутствующей патологией – у 11 (21,6%) больных.

Всем больным со стадиями ракового процесса T3N0-M0-T2N1M0 выполняли хирургическое лечение в сочетании с адъювантной или лечебной химиотерапией в следующих режимах: комбинация 5 фторурацила и лейковорина по схеме Мейо (5 фторурацил 425 мг/м²/сутки в виде двух часовой инфузии, лейковорин 20 мг/м²/день – струйно 1–5 дни, каждые 28 дней), режим FOLFOX-6 (оксалиплатин 100 мг/м² в виде двухчасовой инфузии на 5% раствора глюкозы, лейковорин 200 мг/м² – двухчасовая инфузия, 5-фторурацил 400 мг/м² болюсное введение, с последующим его введением в дозе 2400–3000 мг/м² в виде 46-часовой инфузии) или режим FOLFIRI (иринотекан – 180 мг/м² внутривенно капельно в первый день, лейковорин – 400 мг/м² и 5-фторурацил – 400 мг/м² внутривенно струйно в первые сутки, затем 5-фторурацил – 2,4–3,0 г/м² в виде 24-часовой внутривенной инфузии).

Показаниями к проведению системной адъювантной химиотерапии в режимах FOLFOX и FOLFIRI считаем метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, системной лечебной химиотерапии – метастатическое поражение двух и более органов. В группе радикально оперированных больных раком прямой кишки осложнения отмечены в 10 (4%) случаях, при выполнении паллиативных операций – в 16 (6,4%). Общая послеоперационная летальность составила 2,4% (6 пациентов). В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные – 2,8% от всех осложнений. Наиболее часто ранние послеоперационные осложнения развились в группе больных после операции Гартмана – 15,2% (Табл. 3).

Несостоятельность кишечных анастомозов после передних резекций прямой кишки имело место в 0,8%,

после низких передних резекций – в 1,6% наблюдений (табл. 3). Большее количество случаев несостоятельности анастомоза после низкой передней резекции по сравнению с традиционной объясняется утратой средних прямокишечных артерий и техническими сложностями при наложении анастомоза в глубине таза. Однако, использование современных сшивающих аппаратов минимизируют эти трудности, но не избавляют от них. Неполноценный аппаратный шов при использовании циркулярного сшивающего аппарата явился основным показанием к наложению превентивной стомы у 14 пациентов, значительно уменьшающей тяжесть клинических проявлений несостоятельности анастомоза и возникновения перитонита. В вопросе выбора варианта стомы, мы отдаем предпочтение трансверзостомии, характеризующейся меньшими электролитными нарушениями и простотой ухода по сравнению с илеостомой.

Результатами двухлетнего наблюдения за пациентами после выполнения низких передних резекций прямой кишки, сопровождающихся полным удалением мезоректальной клетчатки, зарегистрировали меньшее количество локорегионарных рецидивов, чем после «высокой» передней резекции, при которой часть мезоректума остается не удаленной. По нашему мнению, сокращение границ резекции мезоректума до 2 см возможно при небольших опухолях T₁-T₂-стадии. В тех случаях, когда на основании предоперационного обследования с применением эндосонографии, МРТ и СКТ можно предполагать вовлечение в онкологический процесс регионарных лимфатических узлов, и, следовательно, повышенный риск ретроградного экстрамурального распространения опухоли, – необходимо соблюдать безопасную границу резекции – 5 см. Полное удаление мезоректальной клетчатки требует более широкого использования низкой передней резекции при местно-распространенном раке среднего – и верхнего ампулярного отделов прямой кишки.

В течение последнего года нами начато использование видео-ассистированных оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Всего произведено 12 передних резекций в объеме тотальной мезоректальной экцизии (ТМЭ). Конверсионных лапаротомий не было. Следует отметить увеличение продолжительности дан-

Табл. 3. Характер послеоперационных осложнений и летальность

№	Характер осложнений	Кол-во		Летальность	
		абс.	%	абс.	%
1	Несостоятельность сигморектоанастомоза	6	2,4	1	0,4
2	Кишечное кровотечение	2	0,8	1	0,4
3	Пневмония	5	2	1	0,4
4	Нагноение послеоперационной раны	7	2,8	–	–
5	ТЭЛА	1	0,4	1	0,4
6	Инфаркт миокарда	2	0,8	1	0,4
7	Послеоперационный панкреатит	3	1,2	1	0,4
всего		26	10,4	6	2,4

ных операций по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами. Среднее время мезоректумэктомии составило 260 минут. Переносимость пациентами данных операций была лучше. Нахождение в палате пробуждения реанимационного отделения составило 8 часов. Все пациенты были активизированы в пределах палаты в течение первых послеоперационных суток. Ношения бандажа не требовалось. Болевой синдром расценивался как умеренный, наркотические анальгетики при обезболивании не использовались. Средний койко-день составил 10 суток. В течение первого года наблюдения локорегионарных рецидивов выявлено не было.

В 2009 году в клинике начато активное внедрение в практику роботизированного комплекса Da Vinci. Трехмерное стереоскопическое изображение и прецизионность обеспечивают высочайшую точность хирургических манипуляций с минимальной травматизацией тканей. Кровопотеря при данных оперативных вмешательствах минимальна. Степени свободы инструментов, превышающие таковые у человеческой кисти, в сочетании с минимальными размерами головной части инструментов, дают возможность проведения вмешательств, трудновыполнимых или невыполнимых как традиционным, так и эндовидеоскопическим способами. Клинико-экономически робот-ассистированные операции сопоставимы с эндовидеохирургическими вмешательствами.

При помощи роботизированного комплекса Da Vinci в клинике выполнено 7 передних резекций прямой кишки по поводу верхне- и среднеампулярного рака, а так же рака ректосигмоидного перехода. Использование робототехники позволило достоверно увеличить количество удалённых лимфоузлов, среднее количество которых составило 23, что несомненно улучшило онкологическую эффективность операций. Среднее время оперативного вмешательства составило 317 минут. Увеличение продолжительности операций связано с необходимостью подключения и настройки роботизированного комплекса. При проведении операций на прямой кишке мы не имели ни одного случая нарушения функции тазовых органов, так как при выполнении операций на установке Da Vinci прецизионность техники и трехмерность изображения позволяют сохранить не только магистральные ветви гипогастриального нерва, но и ветви тазового сплетения, даже при расширении объёма диссекции в латеральном направлении. Возможность манипулирования в области ограниченного пространства с высокой точностью при идеальном визуальном контроле позволяет производить резекции прямой кишки с отрицательным дистальным краем резекции даже при опухолях расположенных на уровне 5 см от зубчатой линии [2, 12]. Морфологически циркулярный и дистальный края резекции кишки всегда были отрицательными. При проведении тазовомезентериальной экцизии использование комплекса Da Vinci позволило в 100 % случаев добиваться отрицательного циркулярного края резекции без нарушения целостности висцерального листка тазовой брюшины. Деликатное

выделение зон анастомозирования с использованием робототехники, в сочетании с хорошей предоперационной подготовкой, позволило нам отказаться от наложения перевентивных колостом. Случаев несостоятельности аппаратного колоректального анастомоза не отмечено ни у одного пациента. Восстановление перистальтики кишечника отмечено на вторые сутки послеоперационного периода. Средний послеоперационный койко-день составил 8 суток, что ниже даже по сравнению с видео-ассистированными операциями. К концу второй недели послеоперационного периода все пациенты достигли статуса активности по ВОЗ – 2.

Заключение

Таким образом, общее число передних резекций прямой кишки в последние три года составило 56% от всех операций по поводу рака прямой кишки. Внедрение новых методов выполнения передней резекции прямой кишки при онкопатологии позволило нам существенно увеличить число органосохраняющих оперативных вмешательств. Использование сшивающих аппаратов, лапароскопической и роботизированной техники позволило в большинстве случаев отказаться от формирования превентивных трансверзостом и существенно расширило показания к выполнению низких передних резекций прямой кишки с соблюдением онкологических принципов абластики и хорошим функциональным результатом. Качественная предоперационная диагностика, основанная на результатах трансректальной сонографии, МРТ, СКТ, позволяет довольно точно определить глубину инвазии опухоли, наличие и размеры регионарных лимфатических узлов и, на основании этого, выбрать метод хирургического лечения и границы резекции прямой кишки до операции. Внедрение видео-ассистированных – в том числе и робот-ассистированных – методик выполнения передней резекции прямой кишки можно считать перспективным направлением развития колоректальной хирургии, направленным на уменьшение количества брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки и улучшение качества жизни пациентов, в сочетании с достижением максимальной онкологической эффективности.

Литература

1. Абелевич А.Н., Комаров Д.В., Ларин А.А. и др. Низкая передняя резекция прямой кишки // Хирургия. 2008. – № 6. – С. 63–68.
2. Клейн К.В., Лахин А.В., Латышев Ю.П. и др. Лапароскопические технологии в лечении колоректального рака. Тез.докл. V Всерос. конф. «Актуальные проблемы колопроктологии». – Ростов-на-Дону. – 2001. – 167 с.
3. Невольских А.А., Бердов Б.А., Ланцов Д.В. и др. Дистальное распространение при раке прямой кишки // Колопроктология. – 2009. – № 2. – С. 19–26.
4. Невольских А.А., Бердов Б.А., Титова Л.Н. и др. Факторы прогноза и выживаемость больных резектабельным раком прямой кишки // Колопроктология. – 2009. – № 4. – С. 32–38.
5. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки – М.: ООО «Дедалус», 2005. – 256 с.
6. Севастьянов С.И., Подмаренкова Л.Ф., Назаров В.А. и др. Передняя резекция прямой кишки у пациентов пожилого и старческого возраста // Колопроктология. – 2006. – № 3. – С. 32–40.
7. Силантьев Н.К., Цыб А.Ф., Бердов Б.А. и др. Компьютерная томография в онкопатологии. М. Медицина. – 2007. – 144 с.

8. Соловьев И.А. Дифференциальный подход к комбинированному лечению рака прямой кишки: Автореф. Дис. докт. мед. наук. Санкт-Петербург. – 2009. – 41 с.
9. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. и др. Передняя резекция как способ выбора хирургического лечения рака прямой кишки // Вестник хирургии. – 2005. – №2. – С. 26–28
10. Хубезов Д.А. Показания к выполнению превентивной стомы при передней резекции прямой кишки // Колопроктология. – 2009. – № 4. – С. 39–43.
11. Chmelik E., Bujko K., Nasierwska-Guttmejer A., Nowacki M.P. et al. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of multicenter randomized clinical study. *Int.J.Rad.Onc.Bio. – Phys.* – 2006. – Vol.65. – N 1. – P. 182–188
12. David G., Jayne., Pierre J., Guillon N. Рандомизированное сравнение лапароскопически ассистированных и открытых операций по поводу колоректального рака: 3-летние результаты исследования UK MRC CLASICC // *Journal of Clinical Oncology «русское издание»* Т. 1, № 4 октябрь-декабрь 2007 года.
13. Hellan M., Anderson C., Ellenhom J.D., Paz B., Pigazzi A. Short-Term Outcomes After Robotic-Assisted Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer // *Annals of Surgical Oncology.* – 2007. – Vol. 10. – P. 12–45.
14. Kim N.K. Anatomic basis of sharp pelvic dissection for curative resection of rectal cancer // *Yonsei Medical Journal.* – 2005. – Vol. 46. – N 6. – P. 737–749
15. Klessen C., Rogalla P. And Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 379–389
16. Saito N., Moriya Y., Shirouzu K., Maeda K. et al. Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience. *Dis. Colon Rectum.* – 2006. – Vol.49. – N 10. – P. 13–22
17. Strassberg J., Lewin A., Ludwig K., Kilian L. et al. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch.Surg.* – 2007. – N 392. – P. 179–188.
18. Tjandra J.J., Kilkenny J.W., Buie W.D., Human N. et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis.Colon Rectum.* – 2005. – Vol. 48. – N 3. – P. 411–423.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

Иванов А.К., Козлов Ю.А., Матвеев С.А.
ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ

Иванов А.К., Козлов Ю.А., Матвеев С.А.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 617.58:616.14-036.12-008.6-06-08

Резюме

Представлен опыт лечения пациентов хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненных трофическими язвами голени.

Ключевые слова: венозная недостаточность, трофические язвы голени.

EXPERIENCE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF THE LOWER EXTREMITIES COMPLICATED BY EXTENSIVE TROPHIC ULCERS OF LOWER LEGS

Ivanov A.K., Kozlov Yu.A., Matveev S.A.

The experience in complex treatment of patients, with chronic venous insufficiency of the lower extremities complicated by extensive trophic ulcers of lower legs, have been presented.

Keywords: venous insufficiency, trophic ulcers of lower legs.

По данным многочисленных исследований, проведенных за последние десятилетия, в структуре сосудистых заболеваний нижних конечностей лидирующее место занимает хроническая венозная недостаточность (ХВН), приводящая у 2% населения к образованию язвенных дефектов мягких тканей.

Основной задачей лечебной тактики в отношении больных с ХВН являются устранение динамической флебогипертензии и прерывание каскада патологических изменений, приводящих в конечном итоге к образованию и в дальнейшем бактериальной контаминации трофических язв. Наличие открытой, а тем более инфицированной венозной язвы затрудняет лечение и требует значительных экономических и материальных затрат. Поэтому в силу складывающихся в настоящее время социально-экономических отношений, диктующих необходимость сокращения сроков лечения и реабилитации больных с ХВН н/к с открытыми трофическими язвами голени, все большее значение играет рациональная организация лечебно-диагностического процесса.

Цель: разработать оптимальный комплекс лечебных мероприятий при лечении больных ХВН, осложненной открытой трофической язвой голени с обширным поражением мягких тканей.

Материалы и методы

Нами проведен анализ результатов лечения 117 пациентов, находившихся на лечении в Пироговском Центре за период с 2007 г. по 2011 г., с установленным диагнозом ХВН н/к и открытыми инфицированными трофическими язвами голени, что соответствует 6 стадии клинической классификации ХВН по системе CEAP. Среди них 81 пациент страдала варикозной болезнью, 36 – реканализованной формой посттромбофлебитиче-

ской болезни. Средний возраст больных составил 55,7 лет. Длительность «язвенного» анамнеза – от 6 мес. до 4 и более лет. Площадь язв от 50 до 100 см² выявлена у 35,1%, от 100 до 150 см² – у 50,4%, более 150 см² – у 14,5% больных, из них площадью более 1000 см² – у 3 больных с признаками сепсиса. У 62,4% пациентов язвы открылись впервые, рецидив у 37,6%. Микробиологический анализ трофических язв выявил в подавляющем большинстве случаев ассоциативную аэробную микрофлору с уровнем бактериальной обсемененности 10⁶–10⁷ микробных тел в 1 г ткани.

Всем пациентам проводилась комплексная клиническая, лабораторная, в том числе динамическая бактериологическая, и инструментальная (УЗАС в режиме ЦДК) диагностика расстройств флебогемодинамики и трофических язвенных нарушений.

Лечебная тактика строилась на принципе взаимосвязанных этапов лечения, конечной целью которых являлось заживление трофических язв. Первый этап лечебной тактики заключался в санации трофических язв, достижение которой в контрольной группе пациентов (59 человека) осуществлялось традиционно применяемыми антисептиками местного действия, в основной группе (58 человек) – посредством современных раневых повязок на основе альгинатов Silvercel и активированного угля Aktisorb, импрегнированных серебром, производства компании Johnson & Johnson. После достижения удовлетворительной санации трофических язв лечебная тактика была ориентирована на хирургическое устранение флебогипертензии с использованием флебопротекторов и флеботоников. В ряде случаев при обширных трофических нарушениях кожи и открытых язвах с использованием пластического закрытия язвенных дефектов.

Результаты

В основной группе пациентов очищение трофических язв от патологических раневых элементов и снижение уровня микробной контаминации ниже критического уровня происходило в более ранние сроки, в среднем на 10 сутки лечения, по сравнению с 13–15 сутками у пациентов контрольной группы. Клинически это проявлялось в виде быстрого уменьшения болей и отека тканей в области язв, уменьшения либо полного прекращения экссудации в среднем на 6–7 сутки после начала лечения в основной группе, более раннего появления грануляций и краевой эпителизации. Сроки начала эпителизации язв у больных основной группы составили в среднем 11,5 суток, тогда как в контрольной группе преобладание репаративных процессов в язвах отмечено в среднем на 17 сутки. Последующий этап лечения – радикальная хирургическая коррекция патологических вено-венозных рефлюксов, осуществлена нами в основной и контрольной группах, в среднем к 13 и 18 суткам, соответственно. У 54 пациентов основной и 61 пациента контрольной группы, площадь язв которых не позволяла добиться самостоятельной эпителизации в короткие сроки, осуществлено пластическое закрытие трофических язв. В среднем продолжительность госпитализации у пациентов основной группы составила 29 дней, контрольной 37. У 3 пациентов с обширными трофическими язвами сроки лечения составили более 3 месяцев.

Представляем клинические наблюдения двух пациентов с ХВН н/к с обширными трофическими язвами голени.

1. В отделение гнойной хирургии Пироговского Центра поступила на лечение пациентка Т. 62 лет, с жалобами на длительно незаживающую болезненную трофическую язву на левой голени, отеки преходящего характера на обеих голени.

Больная в течение многих лет страдает варикозной болезнью вен н/к, от неоднократно предлагаемых флебэктомий отказывалась. В 2009 г. перенесла тромбоз подкожных вен бассейна большой подкожной вены (БПВ) на левой голени и бедре. Язвообразование на левой голени – в течение 1 года, проводимое в амбулаторных условиях лечение – без эффекта. С течением времени трофическая язва стала увеличиваться в размерах, появились боли, в связи с чем больная госпитализирована.

При осмотре (рис. 1.): выраженная варикозная деформация подкожных вен бассейна БПВ на бедрах и голени. Кожа на голени истончена, гиперпигментирована – имеет коричневатую окраску. На левой голени в области медиальной лодыжки трофическая язва, размерами до 14×9×0,4 см (до 1% от поверхности тела). Края язвы имеют подрыванный вид, валикообразно приподняты над окружающей кожей. На дне язвы тусклые бледно-красного цвета грануляции. Некрозов нет, однако имеются фокусы наслоений фибрина в дне язвы. Отделяемое из язвы скудное серозного характера. Отека и флюктуации тканей периферической области нет. На тыле обеих стоп

имеется отек тканей, уменьшающийся при возвышенном положении конечностей.

При рентгенографии левой голени (рис. 2.) выявлена периостальная реакция в виде утолщения надкостницы по медиальной поверхности большеберцовой кости в проекции трофической язвы; признаков костной деструкции не выявлено.

При УЗИ вен н/к (рис. 3, 4): проходимость поверхностных и глубоких вен сохранена. Имеется недостаточность остиальных клапанов, клапанная недостаточность глубоких и подкожных вен, несостоятельность клапанов



Рис. 1. Трофическая язва левой голени, варикозно измененные подкожные вены бассейна большой подкожной вены, гиперпигментация кожи



Рис. 2. Рентгенограмма левой голени

перфорантных вен на голени, варикозное расширение БПВ и ее притоков.

При микробиологическом исследовании трофической язвы выявлен рост *E.coli* КОЕ – 10^6 .

В результате обследования больной был установлен клинический диагноз: варикозная болезнь вен н/к. ХВН н/к по СЕАР слева 6 класса, справа 3 класса. Тромбоз БПВ левой н/к, реканализация. Обширная инфицированная трофическая язва левой голени.

Основываясь на данных обследования определены этапы и задачи лечебной тактики.

Задачей 1-го этапа лечения являлась адекватная санация трофической язвы, по достижении которой на 2 этапе планировалось оперативное устранение патологического вено-венозного рефлюкса в системе БПВ. 3-им этапом предполагалось пластическое закрытие трофической язвы аутокожей при отсутствии признаков самостоятельной ее эпителизации в ранние сроки после операции.

Местная санационная терапия осуществлялась аппликацией на раневую поверхность язвы повязок с раствором Бетадин, мазью Левомеколь. К 11 суткам

лечения трофическая язва очищена от девитализированных тканей (рис. 5), грануляционная ткань приобрела насыщенный красный цвет и мелкозернистый вид по типу «булыжной мостовой». Отечность тканей в краях язвы регрессировала, однако признаков самостоятельной эпителизации отмечено не было.

При микробиологическом контроле на 15 сутки терапии выявлен коагулазонегативный *St. species*, КОЕ – 10^1 .

Реализация задачи 2 этапа лечения осуществлена на 17 сутки госпитализации: выполнена флебэктомия (рис. 6) БПВ на левой нижней конечности до зоны трофических расстройств на голени из-за прогнозируемой чрезмерной травматичности тканей в зоне язвы в виду склеротических изменений кожи, подкожной клетчатки и собственной фасции голени.

На 2 сутки после флебэктомии отмечена активизация репаративных процессов в тканях трофической язвы: рост эпителия по периферии язвы, поэтому от проведения аутодермопластики решено отказаться.

В целях минимизации травматизации новообразованного эпидермиса (рис. 8, 9) использовались

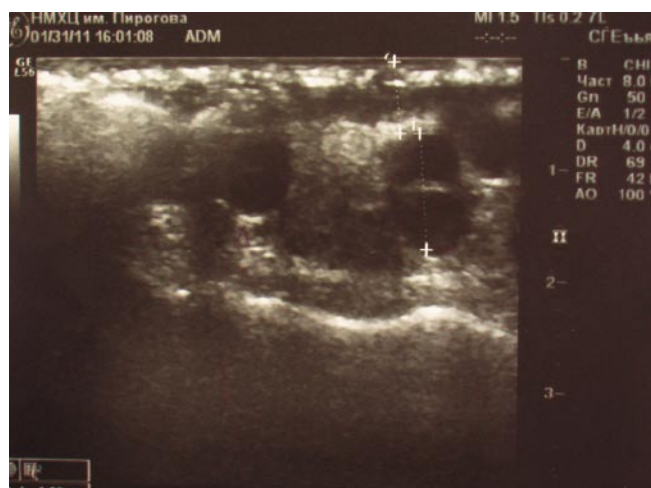


Рис. 3. Варикозные узлы на голени

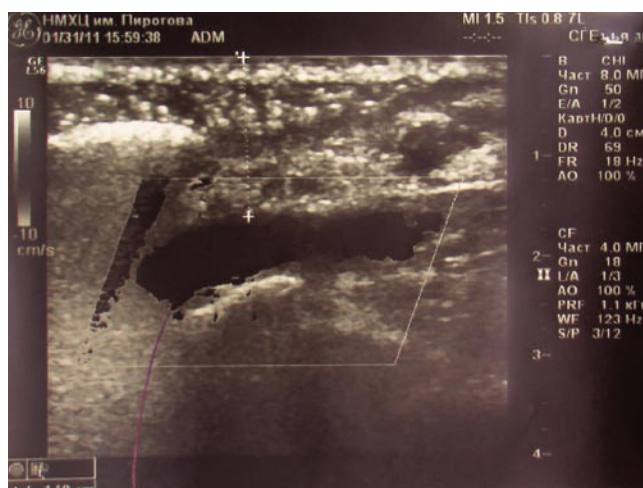


Рис. 4. Приток БПВ на голени



Рис. 5. Вид язвы левой голени к моменту операции

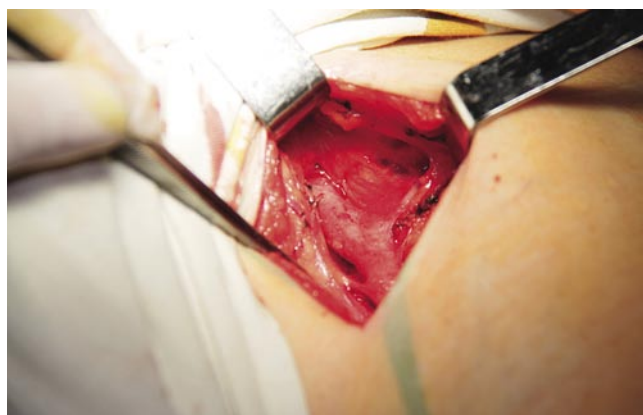


Рис. 6. Интраоперационная картина: БПВ в области устья расширена до 16 мм

атравматичные раневые покрытия Воскопран с мазевой пропиткой 10% Метилурациловой мази. перевязки проводились раз в 2–3 дня.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение на 28 сутки от госпитализации, при контрольном визите через 5 дней (рис. 10) язва эпителизировалась на площади до 75% от исходной.

2. В отделение гнойной хирургии Пироговского Центра поступила на лечение пациентка К., 62 лет с жалобами на длительно незаживающую болезненную обширную, с обильной экссудацией, трофическую язву на левой голени.

В 1989 году больная перенесла тромбоз глубоких вен левой н/к. В 1990 году была выполнена флебэктомия БПВ на слева, тогда же на левой голени сформировалась трофическая язва. Пациентка неоднократно лечилась в различных стационарах, лечение завершалось заживлением трофической язвы на непродолжительное время. С 2001 года язва не заживала несмотря на применение различных лекарственных средств местного действия, поэтому были проведены две аутодермопластики, последняя – в 2009г, с последующим отторжением трансплантата. Размеры язвы, несмотря на проводимое стационарное лечение, прогрессивно увеличивались. В связи с ухудшением со-

стояния, нарастанием болевого синдрома направлена для лечения в Пироговский Центр.

При осмотре (рис. 11, 12): на левом бедре и голени имеются рубцы после удаления БПВ. Кожа на обеих голени истончена, гиперпигментирована – имеет коричневатую окраску. На левой голени имеется циркулярно охватывающая голень трофическая язва, площадью до 6% от поверхности тела. Края язвы имеют несколько подрывный вид. На дне язвы бледно-красного цвета грануляционная ткань в виде мелких тусклых грануляций, множественные фокусы некрозов, фибрина в виде плотнофиксированных к раневой поверхности пленок серого цвета. Отделяемое из язвы серозное-гнойное обильное. Отека и флюктуации тканей периульцерозной области нет; по нижнему краю язвы в области лодыжек гиперемия и мацерация кожи из-за постоянного мокнутия и раздражения экссудатом язвы. На тыле обеих стоп имеется отек тканей, уменьшающийся при возвышенном положении конечностей. Пульсация магистральных артерий н/к прослеживается на всех доступных пальпации уровнях.

При ультразвуковой доплерографии с цветовым дуплексным сканированием вен н/к (рис. 13) выявлено, что их проходимость на обеих конечностях сохранена.



Рис. 7. 3 сутки после флебэктомии. Начавшаяся краевая эпителизация трофической язвы левой голени



Рис. 8. 10 сутки после флебэктомии. Активная краевая и островковая эпителизация трофической язвы левой голени



Рис. 9. Раневое покрытие Воскопран на эпителизирующейся трофической язве левой голени



Рис. 10. 16 сутки после флебэктомии. Эпителизация до 75% исходной площади трофической язвы левой голени

Иванов А.К., Козлов Ю.А., Матвеев С.А.
ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ



Рис. 11. Трофическая язва левой голени в 1 сутки лечения: вид с медиальной поверхности



Рис. 12. Трофическая язва левой голени в 1 сутки лечения: вид с латеральной и задней поверхности голени



Рис. 13. Приток БПВ с перфорантной веной на голени в области медиальной лодыжки

Имеется варикозное расширение в системе большой подкожной вены правой н/к. Недостаточность клапанов глубоких вен обеих н/к, клапанов перфорантных вен в нижней трети левой голени.

Рентгенография левой голени (рис. 14): признаков костной деструкции не выявлено, имеются выраженные периостальные наслоения по медиальной поверхности большеберцовой кости; мягкие ткани уплотнены, расширены.

У больной выявлено снижение уровня Протеина С до 30%, при норме – 70–140%, что может указывать на системный характер тромботических осложнений.

В результате обследования больной был установлен клинический диагноз: посттромбофлебитическая болезнь вен обеих н/к, реканализованная форма. Варикозная болезнь вен н/к. ХВН левой н/к 6 класса по СЕАР, правой н/к 3 класса по СЕАР. Циркулярная инфицированная трофическая язва левой голени.

Учитывая обширность язвенного дефекта, высокий риск гнойно-воспалительных процессов тканей голени и



Рис. 14. Рентгенограмма левой голени

генерализации инфекции, от выполнения хирургической коррекции флебогемодинамических нарушений решено воздержаться. Первоочередной задачей лечебной тактики определено заживление циркулярной трофической язвы левой голени.

Вторым этапом, после заживления язвы, возможно устранение горизонтального вено-венозного рефлюкса в системе перфорантных вен голени в зоне трофических нарушений. Учитывая выраженный рубцово-трофический процесс мягких тканей, обуславливающий избыточную травматизацию тканей при открытом хирургическом доступе или эндовидеоскопическом методе диссекции перфорантных вен, в качестве альтернативы наиболее предпочтителен метод эндовазальной лазерной облитерации.

Проводилась флеботропная терапия (Детралекс 600 мг в сутки), дезагрегантная терапия Трентал 800 мг в сутки, Тромбо-Асс 100 мг в сутки; проводилась инфузионная коррегирующая терапия; десенсибилизирующая терапия, обезболивание.

Местная терапия трофической язвы осуществлялась, основываясь на стадийности раневого процесса, с применением методов хирургического воздействия (некрэктомии в том числе с применением гидрохирургической установки Versajet Hidrosurgery Sestem фирмы Smith&nephew) и рационального использования современных перевязочных средств. Решение отказаться от местных антисептиков продиктовано анамнестическими указаниями на их низкую эффективность.

Для стимуляции некролиза девитализированных тканей трофической язвы широко использовались перевязочные материалы с протеолитическими ферментами (Парапран с Химотрипсином), гели (Ну-гель, Интрасайт-гель) (рис. 15).

В целях оптимальной эвакуации обильного раневого экссудата применены раневые сорбционные покрытия на основе активированного угля (Aktisorb) и альгинатов (Silvercel). Включенные в состав повязок ионы серебра позволили обеспечить бактерицидный эффект терапии. С

целью стимуляции репаративных процессов в обширных язвенных дефектах обеих голеней проводились инфузии Актовегина в суточной дозе 1000 мг.

К 12-м суткам комплексного лечения трофическая язва левой голени на всей ее площади очищена от девитализированных тканей, поверхность ее выполнена мелкозернистой грануляционной тканью. Учитывая обширность раневого дефекта и весьма длительные прогнозируемые сроки самостоятельного заживления, на 14-е сутки от начала лечения выполнена операция аутодермопластика циркулярной трофической язвы левой голени свободными расщепленными кожными лоскутами.

Послеоперационный период протекал без осложнений (рис. 16). Клинически болевой синдром практически регрессировал, что позволило отказаться от обезболивающих препаратов. В целях исключения травматизации кожных трансплантатов использовались гипoadгезивные раневые покрытия Воскопран (рис. 17). Смена используемых перевязочных средств производилась 1 раз в 2 дня. Кожные трансплантаты прижились на 85% исходной площади язвы (рис. 18).

В дальнейшем с трансплантатов продолжился вторичный рост кожи. Пациентка выписана на амбулаторное



Рис. 15. Аппликация раневого покрытия Парапран с Химотрипсином на очаги некрозов и фибрина в дне трофической язвы



Рис. 16. 4 сутки после аутодермопластики



Рис. 17. 7 сутки после аутодермопластики



Рис. 18. 30 сутки после аутодермопластики

Иванов А.К., Козлов Ю.А., Матвеев С.А.
ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ

долечивание на 48 сутки с рекомендацией использования гидроколлоидных перевязочных средства (Грануфлекс, Гидроколл). При последующих визитах наблюдался процесс активной эпителизации остаточных мелких раневых дефектов левой голени (рис. 19). Социальная активность пациентки возросла.

Выводы

1. Полноценная интерпретация анамнестических и клинико-инструментальных данных позволяет определить этапность и оптимизировать лечебную тактику у пациентов с ХВН н/к, осложненной трофическими нарушениями, что в значительной мере обеспечивает успешность их лечения и социальной адаптации.
2. Ввиду различия этиологии ХВН хирургическое лечение пациентов с трофическими язвами должно быть дифференцированным.
3. Комплексное лечение больных с ХВН н/к, осложненных трофическими язвами голени, позволяет в ранние сроки осуществить адекватную санацию трофических язв, хирургическую коррекцию флебогипертензии на пораженной конечности и пластическое закрытие обширных язвенных дефектов, и в конечном итоге снизить сроки общей госпитализации пациентов.



Рис. 19. 55 сутки после аутодермопластики

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Рамазанова А.Р.¹, Попович В.К.², Добровольский С.Р.¹

УДК: 616.366-089.87:616.12-053.9

¹Российский университет дружбы народов

²Городская больница № 17, Москва

Резюме

Проведено ретроспективное исследование результатов обследования и лечения 1080 больных желчнокаменной болезнью в возрасте старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: холецистэктомия, мини-доступ, больные пожилого и старческого возраста, сердечно-сосудистые заболевания.

RESULTS OF CHOLECYSTECTOMY FROM MINI-ACCESS IN ELDER PATIENT GROUPS WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Ramazanova A.R., Popovich V.K., Dobrowolskiy S.R.

Retrospective study of results of examination and treatment of 1080 patients aged over 60 with cholelithiasis and coexistent diseases of the cardiovascular system has been performed.

Keywords: cholecystectomy, mini-access, elderly patients, cardiovascular disease.

Примерно четверть населения Земного шара в возрасте старше 60 лет и треть населения старше 70 лет имеют камни в желчном пузыре [6, 7, 17, 19]. Количество больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) каждые 10 лет увеличивается в 2 раза [7, 17, 19]. Это заболевание широко распространено в наиболее развитых и урбанизированных странах, поэтому его, по-видимому, можно назвать болезнью цивилизации. Так, в США частота ЖКБ колеблется в пределах 10–15% [3, 6]. У коренного населения Африки, наоборот, ЖКБ встречается редко (менее 1%) [3].

Одновременно среди людей пожилого возраста увеличивается число больных с заболеваниями сердечно – сосудистой системы, в частности, (ИБС) [3]. В России ИБС в среднем страдает около 5% взрослого населения. В общей популяции населения стенокардия напряжения у лиц в возрасте 45–55 лет встречается у 2–5% мужчин и у 0,5–1% женщин, в возрасте старше 65 лет – в 2–20 и 10–14% наблюдений соответственно [3, 13].

Роль сопутствующих заболеваний при хирургическом лечении ЖКБ и ее осложнений велика. Тяжелые сопутствующие заболевания или их сочетание усугубляют состояние больных, и в некоторых случаях расширение объема операции крайне опасно [17].

Радикальным методом лечения ЖКБ и ее осложнений до настоящего времени остается хирургическая операция [5, 6, 9, 10, 11, 12, 16, 19]. Ежегодно в мире выполняют более 1,5 млн. холецистэктомий. Имеется четкая тенденция более широкого применения миниинвазивных операций у лиц пожилого и старческого возраста, а также у больных с отягощенным анамнезом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые встречаются в основном после 60 лет [17].

Материал и методы

С 25 мая 1998 г. (дата первой холецистэктомии из мини-доступа в наших наблюдениях) по 31.12.2009 г. в Городской больнице № 17 Москвы холецистэктомия выполнена 2595 больным. В возрасте старше 60 лет были 1122 (43,2%) пациента и у 1080 (96,3%) из них имелись заболевания сердечно – сосудистой системы.

Всех больных ЖКБ с сопутствующими заболеваниями органов сердечно – сосудистой системы мы разделили на две группы. I группу составили 477 (44,2%) больных, перенесших холецистэктомию из мини – доступа (МХЭ), во II группу вошли 603 (55,8%) пациента, которым произведена традиционная холецистэктомия (ТХЭ).

В I группе женщин было 437 (91,6%), мужчин – 40 (8,4%) в возрасте от 60 до 87 лет (средний возраст 67,5 года); II группу составили 479 (79,4%) женщин и 124 (20,6%) мужчин в возрасте от 60 до 94 лет (средний возраст 71,7 года) (табл. 1).

Табл. 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	I группа		II группа	
	Мужской	Женский	Мужской	Женский
Возраст в годах				
60–74	39 (8,2%)	366 (76,7%)	87 (14,4%)	307 (50,9%)
75 и старше	1 (0,2%)	71 (14,9%)	37 (6,2%)	172 (28,5%)
Всего	40 (8,4%)	437 (91,6%)	124 (20,6%)	479 (79,4%)

На органах брюшной полости ранее были оперированы 182 (38,1%) больных I группы и 186 (30,8%) – II группы.

Среди сердечно – сосудистых заболеваний преобладали гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз аорты, коронарных сосудов и головного мозга (табл. 2).

Табл. 2. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ЖКБ

Сопутствующие заболевания	I группа		II группа	
	абс	%	абс	%
Гипертоническая болезнь	386	80,9	464	76,9
ИБС, стенокардия	222	46,5	324	53,7
Атеросклероз аорты, коронарных сосудов и сосудов головного мозга	201	42,1	248	41,1
Нарушения ритма сердца	34	7,1	80	13,2

Среди больных I группы 22 пациента ранее перенесли острый инфаркт миокарда, 13 – острое нарушение мозгового кровообращения, 2 больным установлен искусственный водитель ритма сердца; во II группе – 54, 51 и 5 больных, соответственно.

Показания к операции представлены в табл. 3.

Табл. 3. Характер послеоперационных осложнений и летальность

№	Характер осложнений	Кол-во		Летальность	
		абс.	%	абс.	%
1	Несостоятельность сигморектоанастомоза	6	2,4	1	0,4
2	Кишечное кровотечение	2	0,8	1	0,4
3	Пневмония	5	2	1	0,4
4	Нагноение послеоперационной раны	7	2,8	–	
5	ТЭЛА	1	0,4	1	0,4
6	Инфаркт миокарда	2	0,8	1	0,4
7	Послеоперационный панкреатит	3	1,2	1	0,4
всего		26	10,4	6	2,4

У больных I группы имелись следующие осложнения ЖКБ: механическая желтуха – 8 (1,7%) наблюдений, эмпиема желчного пузыря (ЖП) – 9 (1,9%), холедохолитиаз – 5 (1,0%), стриктура общего желчного протока – 4 (0,8%), холангит, холецистодуоденальный свищ, перивезикальный абсцесс и местный перитонит – по 1 (0,2%) наблюдению.

Во II группе выявлены следующие осложнения ЖКБ: холедохолитиаз – 90 (14,9%), механическая желтуха – 87 (14,4%), стриктура общего желчного протока 55 (9,1%), гнойный холангит – 31 (5,1%), эмпиема ЖП – 24 (4,0%), стриктура большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) – 18 (3,0%), холангит – 17 (2,8%), холецистопанкреатит – 13 (2,1%), холецистодуоденальный свищ – 3 (0,5%), холецистохоледохеальный свищ – 1 (0,2%), местный перитонит – 125 (20,7%), перивезикальный абсцесс – 38 (6,3%), разлитой перитонит – 28 (4,6%), абсцесс ворот селезенки – 1 (0,2%).

В I группе в плановом порядке оперировано 255 (53,5%) больных, по срочным показаниям – 16 (3,3%), в отсроченном периоде – 206 (43,2%) пациентов. Во II группе в плановом порядке оперировано 63 (10,4%) больных, по срочным показаниям – 414 (68,7%), в отсроченном

периоде – 99 (16,4%), в экстренном порядке – 27 (4,5%) пациентов.

Тактика хирургического лечения больных ЖКБ в пожилом и старческом возрасте с заболеваниями органов сердечно – сосудистой системы была индивидуальной. Решение о возможности выполнения операции принимали коллегиально во время проведения консилиума с участием хирурга, терапевта (кардиолога) и анестезиолога. При необходимости проводили медикаментозную предоперационную подготовку, включающую кардиотропную терапию.

Результаты и обсуждение

В России ежегодно выполняется более 120 тысяч холецистэктомий, что среди всех общехирургических операций уступает лишь количеству грыжесечений и аппендэктомий [3, 6, 17].

Если ТХЭ известна в течение более века (Langenbuch, 1882), то первая лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) сделана 24 года назад (Mouret, 1987). Устранив недостатки традиционного доступа, ЛХЭ пока не получила должного распространения, главным образом, из – за высокой стоимости оборудования. Появился третий метод – МХЭ. Данная операция оказалась особенно эффективной у больных старших возрастных групп с сопутствующими заболеваниями, у которых травматичность классического доступа существенно повышает риск хирургического вмешательства [4, 8].

В соответствии с современными классификациями к микролапаротомии относят разрезы длиной до 4 см, к современной мини – лапаротомии – длиной от 4,1 до 6 см, к обычной мини – лапаротомии – от 6,1 до 10 см. Разрез длиной более 10 см считают лапаротомным [1, 21, 22]. У оперированных нами больных длина кожного разреза при МХЭ варьировала от 3 см до 5 см и в среднем равнялась 3,1 см.

ТХЭ достаточно хорошо отработана, максимально безопасна в плане возникновения интраоперационных осложнений, эффективна при всех формах ЖКБ и в наши дни остается единственным стандартом для сравнения эффективности других методов лечения ЖКБ. МХЭ и ЛХЭ не только не конкурируют, но в значительной степени дополняют друг друга: МХЭ можно использовать при возникновении технических сложностей во время ЛХЭ, что позволяет завершить операцию минимально инвазивным способом [19].

Переход к лапаротомии вследствие технических сложностей во время операции не считают осложнением [18]. В наших наблюдениях переход на традиционную лапаротомию операций, начатых из минидоступа, потребовался у 27 (5,4%) из 504 больных. Эти 27 больных включены во II группу, так как операция у них закончена из традиционного лапаротомного доступа. Поэтому основную группу составили 477 пациентов, у которых операция была начата и завершена из мини – доступа. Причиной конверсии доступа были: спаечный процесс

в брюшной полости (8), выраженный рубцовый процесс (8), невозможность дифференцирования элементов гепатодуоденальной связки (5), стриктура общего желчного протока (4), стеноз БСДК (1), анатомические особенности (высокое расположение) ЖП (1).

Применение малотравматичных методов лечения больных ЖКБ позволяет добиться оптимального результата при минимальной операционной травме. Изучив влияние минилапаротомного доступа на функцию внешнего дыхания и волевические параметры в ближайшем послеоперационном периоде А.М. Шулуто и соавт. [20] констатировали минимальную травматичность операции. На сегодняшний день миниинвазивные операции являются операциями выбора для большинства больных ЖКБ, особенно для больных старших возрастных групп с сопутствующими заболеваниями.

Результаты ТХЭ в большей степени зависят от опыта и мануальных навыков хирурга и в меньшей – от технической оснащенности лечебного учреждения. Результаты миниинвазивных операций зависят не только от опыта хирурга, но в большей степени от оснащенности лечебного учреждения соответствующей аппаратурой. Отсутствие необходимых инструментов делает миниинвазивные операции невыполнимыми или чрезвычайно опасными для больного [19]. Минилапаротомия создает достаточно свободные условия для оперирования. Длина раны (3–5 см) мало ограничивает свободу дистанционного манипулирования инструментами в подпечечном пространстве. Глубина доступа сравнительно невелика и в большинстве наблюдений не превышает 10 см. В зоне доступности при трансректальном доступе находятся нижняя поверхность правой доли печени, ЖП, элементы гепатодуоденальной связки, передняя поверхность нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Операционное пространство, имеющее вид усеченного конуса, по объему приближается к таковому при обычной широкой лапаротомии. Угол операционного действия варьирует от 20 до 80° [14].

При МХЭ длина разреза передней брюшной стенки варьирует от 3 до 5 см [2, 15, 20]. Если сложить протяженность всех разрезов при ЛХЭ, то суммарная длина составляет не менее 2,5 см. У ряда больных (от 30 до 50%) удаление наполненного крупными конкрементами ЖП с инфильтрированными стенками требует расширения отверстия в брюшной стенке до 3–4 см, то есть суммарная длина разрезов брюшной стенки при ЛХЭ может достигать 4,5–5,5 см [20]. Следовательно, боли после ЛХЭ будут распространяться по всей передней брюшной стенке, тогда как после МХЭ – только в области раны.

Длительность ТХЭ и МХЭ существенно не различается. В наших наблюдениях средняя продолжительность МХЭ составила 58,1 мин., ТХЭ – 70,4 мин.

У 102 больных I группы во время операции обнаружен выраженный спаечный или рубцово-спаечный процесс, у 21 – повышенная кровоточивость из ложа ЖП, у 10 – имелся фиксированный камень в шейке, у 2 больных

– расширенный общий желчный проток, у 1 больного – внутрипеченочное расположение ЖП.

В I группе помимо холецистэктомии у 3 больных выполнено дренирование общего желчного протока по Холстеду – Пиковскому, у 1 больного произведена холедохотомия и наложен супрадуоденальный холедохоанастомоз по Юрашу из минилапаротомного доступа длиной 5 см. До операции ЭРХПГ и ЭПСТ проведены у 7 больных. Интраоперационная холангиография проводилась в 3 наблюдениях.

Во II группе у 276 больных во время выполнения хирургического вмешательства отмечен выраженный спаечный или рубцово-спаечный процесс, у 184 больных имелся фиксированный камень в шейке ЖП, у 84 – повышенная кровоточивость из ложа ЖП, у 56 больных общий желчный проток был расширен, напряжен.

Во II группе помимо удаления ЖП у 118 больных выполнена холедохотомия, у 72 больных – дренирование общего желчного протока по Холстеду – Пиковскому, у 65 больных – холедохотомия и наложение супрадуоденального холедохоанастомоза по Юрашу, у 51 – холедохотомия, дренирование общего желчного протока по Керу. Перед ТХЭ проведено ЭРХПГ и ЭПСТ у 20 больных. Холангиография проводилась во время 86 операций.

Симультанные операции выполнены 46 больным: в I группе – 24 (МХЭ + грыжесечение – у 20, МХЭ + флебэктомия – у 2, МХЭ + иссечение анальной трещины – у 1, МХЭ + удаление яичника – у 1), во II группе – 22 (ТХЭ + грыжесечение – у 14, ТХЭ + спленэктомия у 1, ТХЭ + удаление липомы – у 1, ТХЭ + тубэктомия справа – у 1, ТХЭ + нефрэктомия – у 1, ТХЭ + удаление лейомиомы передней стенки желудка – у 1, ТХЭ + миомэктомия у 1, ТХЭ + ушивание пенетрирующей язвы двенадцатиперстной кишки – у 1, ТХЭ + резекция холецистоэнтероанастомоза и межкишечного анастомоза с наложением энтеро – энтероанастомоза – у 1).

Интраоперационные осложнения возникли у 6 (1,2%) больных основной группы: повреждение участка печени (3), десерозирование участка толстой кишки (1), кровотечение из пузырной артерии (1), травма брыжейки и тонкой кишки (1).

Во II группе интраоперационные осложнения возникли у 15 (2,5%) больных: травма печени (4), кровотечение из пузырной артерии (3), десерозирование участка кишки (4), ранение правого печеночного протока (2), ранение воротной вены (1), повреждение селезенки (1).

Послеоперационные осложнения имели место у 27 (5,6%) больных I группы: гематома раны – 10, серома раны – 11, гематома подпечечного пространства – 2 (сделаны успешные релапаротомии), гематома ложа желчного пузыря – 1, перитонит – 1, ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость – 1, ТЭЛА – 1. Летальность после МХЭ составила 0,2% (умер 1 больной от ТЭЛА).

Во II группе послеоперационные осложнения возникли у 90 (14,9%) больных: гематома раны – 12, серома

раны – 8, острая сердечно – сосудистая недостаточность – 7, перитонит – 7, пневмония – 7, нагноение раны – 5, желудочно-кишечное кровотечение – 5, эвентрация – 5, ТЭЛА – 6, подпеченочные абсцессы – 4, нарушения ритма сердца – 4, острый панкреатит – 2, желчный свищ – 2, обострение бронхита – 2, диастаз краев верхней трети раны – 1, внутрибрюшное кровотечение – 1, гипертонический криз – 1, острое нарушение мозгового кровообращения – 1, острая печеночная недостаточность – 1, прочие – 9. В контрольной группе умерло 28 больных, летальность после ТХЭ составила 4,6%. Причины летальных исходов: острая сердечно – сосудистая недостаточность – 7, перитонит – 6, ТЭЛА – 6, пневмония – 5, желудочно-кишечное кровотечение – 2, прочие – 2 (кровоотчаяний полип матки, амилоидоз почек).

Выводы

Таким образом, больные старших возрастных групп острым и хроническим калькулезным холециститом с заболеваниями органов сердечно – сосудистой системы значительно легче переносят холецистэктомию из минилапаротомного доступа, после нее гораздо реже возникают осложнения (5,6%) и летальные исходы (0,2%). По нашим данным она позволяет излечить около половины (44,2%) больных в возрасте старше 60 лет с заболеваниями сердечно – сосудистой системы.

Больные ЖКБ с сопутствующими заболеваниями органов сердечно – сосудистой системы нуждаются в интенсивной комплексной терапии в пред- и послеоперационном периодах. Тактика лечения данной категории больных должна приниматься коллегиально хирургом, терапевтом (кардиологом) и анестезиологом.

Холецистэктомия из минидоступа может и должна занимать достойное место среди различных вариантов хирургического лечения ЖКБ, особенно у больных старших возрастных групп с сопутствующими заболеваниями органов сердечно – сосудистой системы.

Литература

1. Баранов Г.А., Решетников Е.А., Харламов Б.В. Мини – инвазивные способы холецистэктомии у больных старших возрастных групп при остром холецистите // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 27–30.
2. Богдасаров Ю.В. Возможности малоинвазивных методов в хирургическом лечении острого холецистита, осложненного перитонитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – Уфа, 1999. – 22 с.
3. Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром – миф или реальность // Хирургия. – 2005. – №3. – С. 59–64.
4. Галашев В.И., Зотиков С.Д., Глянцев С.П. Холецистэктомия из мини – доступа у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 15–18.
5. Гарипов Р.М. Оптимизация новых технологий малоинвазивной хирургии в лечении желчнокаменной болезни и ее осложнений: автореф. дис. ... д-р мед. наук: 14.00.27. – Уфа, 1997. – 45 с.
6. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулуток, М.И. Прудков; ГЭОТАР- МЕДИА. М., 2009. – 175 с.
7. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. Миниинвазивные методы лечения желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных протоков // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 68–74.
8. Ибраимов Д.С., Ниязбеков К.И. Холецистэктомия из мини – доступа в лечении желчнокаменной болезни // Хирургия Кыргызстана. – 2007. – № 2. – С. 102–104.
9. Ломидзе О.В. Клинико – экономический анализ эффективности различных способов операции холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – М., 2005. – 26 с.
10. Мовчун В.А. Минилапаротомия в хирургическом лечении желчно-каменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – М., 1999. – 30 с.
11. Опыт лапароскопической холецистэктомии при калькулезном холецистите / А.Д. Мясников, А.И. Бежин, А.А. Бондарев и др. // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 24–27.
12. Хирургические болезни / Под ред. Академика АМН СССР М.И. Кузина. – М.: Медицина, 1987. – 704 с.
13. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003. – 1344 с.
14. Прудков М.И. Минилапаротомия и «открытые» лапароскопические операции в лечении больных желчнокаменной болезнью // Хирургия. – 1997. – № 1. – С. 32–35.
15. Прудков М.И., Бебуришвили А.Г., Шулуток А.М. Минилапаротомия с элементами открытой лапароскопии в хирургическом лечении калькулезного холецистита // Эндоскопическая хирургия. – 1996. – № 2. – С. 12–16.
16. Влияние операции холецистэктомии на моторику органов желудочно-кишечного тракта / В.С. Савельев, М.С. Магомедов, В.И. Ревякин и др. // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №3. – С. 32–38.
17. Сочетанные операции из минидоступа у больных мультифокальным атеросклерозом и желчнокаменной болезнью / Ф.Ф. Хамитов, Н.В. Верткина, А.Н. Гудков и др. // Хирургия. – 2006. – №9. – С. 25–30.
18. Малоинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста / А.М. Хожибаев, Ш.К. Атаджанов, Б.Б. Хакимов, М.А. Хошимов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т. 166; – № 3. – С. 67–69.
19. Шевченко Ю.Л. Избранные главы // Щадящая хирургия. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. – С. 23–43.
20. Минилапаротомия при хирургическом лечении калькулезного холецистита / А.М. Шулуток, А.И. Данилов, З.С. Маркова, Л.В. Корнев // Хирургия. – 1997. – № 1. – С. 36–37.
21. Rozsos I., Rozsos T. Micro – and modern minilaparotomy cholecystectomy // Acta Chir Hung. – 1994. – № 34. – С. 11–16.
22. Rozsos I., Rozsos T. The applicability of micro – and minilaparotomy in the management of obstructive cholecystitis // Acta Chir Hung. – 1994. – № 34. – С. 95–101.

Контактная информация

Рамазанова Альфия Рафиковна
Российский университет дружбы народов
1117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (926) 141-10-70
e-mail: alfiyarr@mail.ru

ОДНОМОМЕНТНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Иванов В.В., Пучков К.В.

УДК: 615.13:616.381-072.1-056.52

ГУЗ «Рязанская областная клиническая больница»

ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им акад И.П. Павлова»

Резюме

Проведен анализ результатов хирургического лечения 830 больных, оперированных лапароскопическим доступом на органах брюшной полости и малого таза в плановом порядке. Показано, что выполнение симультанных операций не ведет к увеличению степени хирургической агрессии, сроков госпитализации, социальной и трудовой реабилитации, количества осложнений. На основании внедренных минимальноинвазивных технологий обосновано, что комплексный подход в лечении пациентов с ожирением способствует повышению медико-экономической эффективности практического здравоохранения.

Ключевые слова: хирургия, гинекология, симультанные операции, лапароскопическая хирургия, ожирение.

SINGLE-STEP LAPAROSCOPIC OPERATION IN PATIENTS WITH COMBINED DISEASES OF THE ORGANS OF ABDOMINAL CAVITY AND PELVIS WITH OBESITY

Ivanov V.V., Puchkov K.V.

The given research is devoted the results of treatment 830 patients operated using laparoscopic approach on the different abdominal organs according to the plan. It has been shown that performing simultaneous operation does not remount the increase of the surgical aggression, hospital stay, social and labor rehabilitation, the number of complication.

On the basis introduced techniques we have proved that complex approach to treatment of patients with obesity remount promotes medical-economics efficiency of practical healthcare.

Keywords: surgery, gynecology, simultaneous operations, laparoscopic surgery, obesity.

В связи с увеличением продолжительности жизни населения, неблагоприятным воздействием экологических факторов, нерациональностью питания, повышением уровня диагностики в последние годы наметилась тенденция к возрастанию доли больных с ожирением, имеющих сочетанные хирургические заболевания. По данным разных авторов частота их возникновения колеблется от 2,8 до 63 % у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и доходит до уровня 60% у лиц с ожирением [1–3, 9].

Однако, несмотря на наличие реальных возможностей для оказания необходимого объема медицинской помощи данной категории больных и достижения максимального медико-социального и экономического эффекта, до настоящего времени лишь у 1,5–6% таких пациентов производятся симультанные оперативные вмешательства [4–6]. Особенно актуальна проблема хирургической коррекции сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с метаболическим синдромом и ЖКБ, что объясняется высокой распространенностью (33–57% случаев) данной нозологии у лиц с ожирением [10], более частым развитием данной патологии у женщин (в 2–6 раз чаще, чем у мужчин) и тем фактом, что около 2/3 заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [9].

Крайне низкое количество выполняемых симультанных вмешательств у лиц с ожирением, не соответствующее реальным потребностям в них, объясняется различными авторами целым рядом причин: неполное обследование больных в предоперационном периоде, недостаточная интраоперационная ревизия органов брюшной полости, преувеличение степени операционного риска при

определении возможности проведения симультанных операций, склонность хирургов к осуществлению многоэтапного оперативного лечения сочетанных заболеваний, повышение ответственности хирурга при возможном неудачном исходе операции, психологическая неподготовленность хирургов и анестезиологов к расширению объема оперативного вмешательства [7, 8, 12]. На наш взгляд, это обусловлено отсутствием четких, общепринятых, научно обоснованных принципов тактики лечения больных с сочетанными заболеваниями и рядом социально-психологических аспектов. Многие технические, тактические и морально-этические вопросы, связанные с выполнением симультанных операций, до настоящего времени продолжают оставаться открытыми.

Согласно плану исследования и для решения поставленных задач были проанализированы результаты лечения 830 пациентов, таб. 1. Средний возраст пациентов составил $41,6 \pm 8,5$ лет. Средний ИМТ пациентов с ожирением составил $34,5 \pm 2,8$ кг/м² (в исследование не включены пациенты с ИМТ более 40 кг/м²).

Табл. 1. Клинические группы больных

Вид оперативного доступа	Вариант оперативного приема	Индекс массы тела	
		Пациенты с Н ИМТ (n=298)	Пациенты с ожирением (n=532)
Эндовидеоскопический доступ (n=830)	Выполнен один оперативный прием (n=486)	157	329
	Симультанные операции (n=344)	141	203

Уровень АКТГ определяли радиоиммунологическим методом, а также с использованием ЯМР И ЭПР-спектроскопии. Уровень β -эндорфина определялся по стандартной методике с применением наборов фирмы Instar Corporation.

Клинические группы сформированы методом двойной слепой выборки. Статистическую обработку данных осуществляли методами непараметрической статистики.

Результаты

Анализ технических аспектов одномоментных лапароскопических вмешательств позволил выявить, что принципиальное значение имеет предварительное определение топографии лапаропортов с учетом дополнительных этапов операции, положения мониторов, расположения операционной бригады, очередности этапов и положения пациента на операционном столе во время каждого из них. Так, из доступов, используемых для фундопликации (без применения дополнительных), можно выполнить ваготомию, пилоропластику, холецистэктомию, иссечение кист верхнего этажа брюшной полости, рассечение связки Трейца, наложить холедоходуоденоанастомоз. Дополнительное использование 2 троакаров в нижних этажах брюшной стенки позволяет выполнить

любое сочетанное вмешательство на органах малого таза, или по поводу паховых грыж.

Определяя очередность этапов, мы руководствуемся принципами асептичности, абластики. Кроме того, используется экспериментальная модель прогнозирования гемодинамических нарушений при изменении положения тела (Фовлер – Тренделенбург) в условиях пневмоперитонеума. Характер выполненных вмешательств представлен в таблице 2.

У пациентов с симультанными операциями среднее количество оперативных приемов составило 2,28 и 2,35 на 1 больного у пациентов с нормальным весом и ожирением соответственно.

Анализ продолжительности изолированных и симультанных лапароскопических оперативных вмешательств показал, что ожирение существенно влияет на скорость выполнения операций из-за очевидных ожидаемых и прогнозируемых технических сложностей, связанных как с выделением (диссекции) структур объектов оперативного приема, так и с аспектами лигирования и хирургического шва. Так, время наложения пневмоперитонеума и осуществления оперативного доступа у пациентов с ожирением увеличивается в среднем на $15,4 \pm 5,1\%$ по сравнению с пациентами с нормальным весом. Время выполнения оперативного приема больше, как при изо-

Табл. 2. Оперативные вмешательства у пациентов клинических групп

Вариант оперативного приема		Индекс массы тела	
		Пациенты с N ИМТ (n=298)	Пациенты с ожирением (n=532)
Выполнен один оперативный прием			
Операции на желудке (n=96)	Арефлюксные вмешательства	29	61
	Селективная проксимальная ваготомию, пилоропластика, гастроэнтероанастомоз	3	7
Операции на гепатобилиарной системе (n=252)	Холецистэктомия	71	158
	Холецистэктомия, холедохолитотомия	6	12
	Холецистэктомия, холедоходуоденоанастомоз	2	3
Операции на матке и придатках (n=134)	Гистерэктомия	26	46
	Цистэктомия, цистаднексэктомия	12	24
	Сальпингоовариолизис, пластика маточных труб, диатермокаутеризация яичников, иссечение очагов эндометриоза	8	18
Симультанные операции			
Операции на желудке (n=105)	Арефлюксные вмешательства	41	48
	Селективная проксимальная ваготомию, пилоропластика, гастроэнтероанастомоз	6	10
Операции на гепатобилиарной системе (n=316)	Холецистэктомия	110	183
	Холецистэктомия, холедохолитотомия	8	10
	Холецистэктомия, холедоходуоденоанастомоз	3	2
Операции на матке и придатках (n=283)	Гистерэктомия	64	91
	Цистэктомия, цистаднексэктомия	32	53
	Сальпингоовариолизис, пластика маточных труб, диатермокаутеризация яичников, иссечение очагов эндометриоза	19	24
Прочие (n=95)	Спленэктомия	6	10
	Адреналэктомия	3	4
	Герниопластика	17	24
	Удаление доброкачественных новообразований, кист брюшной полости, забрюшинного пространства	8	10
	Аппендектомия	4	9

лированных вмешательствах ($+18,4 \pm 10,1\%$), так и при симультанных операциях ($+14,4 \pm 9,2\%$). Рациональным решением для всех видов и этапов лапароскопических операций является широкое использование современных энергетических платформ: ForceTriad и Harmonic Scalpel-HS.

Интраоперационные осложнения составили 4 случая в группе пациентов с изолированными вмешательствами и 5 случаев в группе пациентов с симультанными операциями. Все они были связаны с выполнением оперативного приема в технически сложных интраабдоминальных условиях, обусловленных течением основного патологического процесса. В 1 случае (спленэктомия) это обусловило конверсию доступа.

В раннем послеоперационном периоде, было отмечено 23 (2,8%) осложнения.

Только в 1 случае послеоперационное осложнение было вызвано проведением дополнительного этапа – лапароскопической холецистэктомии. При этом на 1 сутки после операции было выявлено желчеистечение по страховому дренажу, выполнена релапароскопия, диагностировано пересечение клипсой культи пузырного протока, произведено ее клипирование, санация брюшной полости. Летальных исходов не было во всех группах.

Степень хирургической агрессии сравнивали путем анализа фазической и тонической секреции продуктов протеолиза центрального стресс-индикаторного пептида – препроопимеланокортина. Так, уровень АКТГ достоверно не отличался при проведении симультанных вмешательств в группах больных с N ИМТ и ожирением. Динамика нормализации фазической и тонической секреции в большей степени была обусловлена особенностями регуляциями стресса у пациентов с ожирением,

нежели выполнением симультанного оперативного приема, рис. 1.

Для изучения направленности нейропептидной регуляции стрессорной реакции нами был изучен маркерный индекс протеолиза ПОМК, который отражает соотношение плазменной концентрации продуктов протеолиза ПОМК. Он рассчитывается как отклонение отношения относительного повышения уровня плазменной концентрации АКТГ к аналогичному показателю для β -эндорфина.

$$\text{Ипомк} = 1 - \Delta\text{С\%АКТГ} / \Delta\text{С\% } \beta\text{-эндорфин}$$

Относительные величины взяты для облегчения пересчета отношений нг/дл к фмоль/дл, и исключения влияния побочных факторов, влияющих на базальный уровень секреции данных гомонов.

У пациентов оперированных лапароскопическим доступом, отмечено, что в плазме крови преобладает рост β -эндорфина над повышением уровня АКТГ, с нормализацией показателя у большинства пациентов к 7 суткам послеоперационного периода. Данная тенденция прослеживается во всех группах пациентов, без достоверного различия по количеству выполненных оперативных приемов. У пациентов с ожирением отмечен меньший уровень β -эндорфина, как в абсолютных значениях так и в соотношении с секрецией АКТГ.

Длительность госпитализации была определена средними сроками стационарного лечения РОФОМС, и при проведении симультанных этапов соответствовала данным стандартам.

Табл. 3. Интраоперационные осложнения

Вариант оперативного приема	Индекс массы тела	
	Пациенты с N ИМТ (n=198)	Пациенты с ожирением (n=532)
Выполнен один оперативный прием (n=486)	2	2
Симультанные операции (n=344)	2	3

Табл. 4. Осложнения раннего послеоперационного периода

Осложнения	Индекс массы тела	
	Пациенты с N ИМТ (n=298)	Пациенты с ожирением (n=532)
Выполнен один оперативный прием (n=486)		
Раневые	–	1
Абдоминальные	2	3
Внеабдоминальные	2	3
Симультанные операции (n=344)		
Раневые	1	1
Абдоминальные	2	3
Внеабдоминальные	2	3

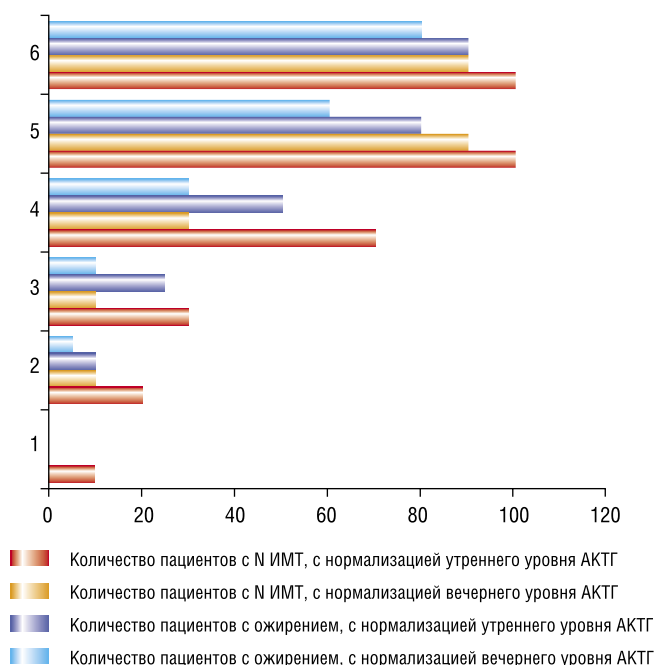


Рис. 1. Динамика фазической и тонической секреции АКТГ у пациентов с одиночными и симультанными операциями

Табл. 5. Средние сроки временной нетрудоспособности пациентов анализируемых групп

Вид операций		Общее время нетрудоспособности		Койко-день	
		2004 г.	2009 г.	2004 г.	2009 г.
Изолированные лапароскопические	1) на желудке	35,9	28,2	9,2	9,7
	2) на желчном пузыре	31,5	23,2	6,0	6,8
	3) на матке	36,2	27,4	8,4	7,8
Симультанные лапароскопические	4) на желудке	36,2	29,5	10,1	9,9
	5) на желчном пузыре	32,1	24,2	7,4	7,1
	6) на матке	36,2	28,2	9,2	8,1

При вычислении экономического эффекта симультанной операции у 1 пациента за основу бралась формула, предложенная С.С. Пчельниковым и соавт. [11], которая включает такие финансово значимые данные, как количество одномоментно выполненных операций, разницу в общем времени нетрудоспособности, сроках госпитализации при последовательном выполнении изолированных операций и при выполнении симультанной операции. Как показали наши расчеты, экономия средств РОФОМС составляет от 30 000 до 60 000 руб. на одного пациента при выполнении симультанных операций по сравнению с этапным хирургическим лечением. Общая экономическая эффективность при лечении всех пациентов превысила 15 000 000 руб.

Выводы

1.Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства позволяют эффективно осуществлять одномоментное хирургическое лечение сочетанных заболеваний органов брюшной полости и малого таза у лиц с различным ИМТ.

2.Выполнение симультанного вмешательства возможно с использованием минимального количества лапаропортов, не ведет к увеличению степени и продолжительности стрессорной реакции, а также количества периоперационных осложнений.

3.Системный подход, основанный на широком внедрении минимальноинвазивных технологий позволяет рационально использовать материально-техническую базу ЛПУ, снижению затрат фонда медицинского страхования и повышению экономической и социальной эффективности здравоохранения.

Литература

- Брагин В.В., Борзенко Б.В. Выполнение симультанных операций при сочетании желчнокаменной болезни с другими заболеваниями органов брюшной полости. *Клин. хир.* – 1995; 3; – С. 11–13
- Гуща А.Л., Баулин С.С., Подъяблонская И.А. Рефлюкс-эзофагит при холецистите. *Вестн хир.* – 1993; 3; – С. 21–25
- Балалыкин А.С., Крапивин Б.Н., Давыдов А.А. и др. Одномоментная лапароскопическая ваготомия и холецистэктомия. // *Хирургия.* – 1997, – № 4. 68 с.
- Буянов В.М., Маховский В.З. Сочетанные хирургические операции в брюшной полости и забрюшинном пространстве. // *Хирургия.* – 1990 – № 7. – С. 81–86.
- Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., Мовчун А.А. и др. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и хронический холецистит. *Хирургия.* – 1985; 3; – С. 40–45.
- Галимов О.В., Праздников Э.Н., Сендерович Е.И. Симультанные операции при лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. // *Клиническая хирургия.* – Киев, 1992. – № 8, – С. 35–38.
- Гордеев С.А., Луцевич О.Э., Прохоров Ю.А. Комбинированные вмешательства в лапароскопической хирургии. // *Эндоскопическая хирургия.* – М., 1998. – № 1. – 14 с.
- Пучков К.В., Иванов В.В. Технология дозированного лигирующего электро-термического воздействия на этапах лапароскопических операций: Монография. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М. – 2005. – 176 с.
- Пучков К.В., Баков В.С., Иванов В.В. Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства в хирургии и гинекологии: Монография. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М. – 2005. – 168 с.
- Пучков К.В., Иванов В.В., Лапкина И.А. Аномальные маточные кровотечения: Монография. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М. – 2006. – 221 с.
- Пчельников С.С., Тенчури Ш.А., Пашков А.П. Экономическая эффективность хирургических вмешательств. // *Хирургия.* – 1990. – №11. – С. 137–139.
- Федоров В.Д. Одномоментные обширные и сочетанные операции. // *Хирургия.* – М., 1983 – № 3. – С. 8–14.

Контактная информация

Иванов Владислав Валериевич
Рязанская областная клиническая больница
г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3А
Тел.: +7 (910) 642-47-43
e-mail: ivanovvladislav@rambler.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ: РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА

Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В.

УДК: 615.38/39.004.15

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Резюме

Сравнили срок хранения эритроцитов, перелитых в 2008 году в многопрофильной клинике пациентам с различными исходами лечения. 818 пациентов получили 2085 доз эритроцитов. 63 реципиента умерли в клинике. Им было перелито 335 доз эритроцитов. 755 выписанных реципиентов получили 1750 доз эритроцитов.

Продолжительность хранения эритроцитов, перелитых пациентам с летальным исходом – на 11,1% меньше аналогичного показателя в группе выживших пациентов ($t=3,43$; $p<0,001$). Доля эритроцитов со сроком хранения 14 дней и более – также на 19,6% больше среди выживших пациентов ($\chi^2=7,66$; $p=0,0056$). Пациенты с неблагоприятным исходом получили на 36,1% больше переливаний в ночные часы и выходные дни – по сравнению с выжившими пациентами ($\chi^2=18,22$; $p<0,001$). Лишь 38,3% (798 доз) эритроцитов были приготовлены в системе с взвешивающим раствором CPD/SAGM (эритроцитная взвесь). 7 доз отмытых эритроцитов были перелиты выжившим пациентам. Остальные эритроциты были приготовлены из цельной крови, консервированной CPDA-1, и содержали часть донорской плазмы (эритроцитная масса). Доля перелитой эритроцитной взвеси на 17,3% была больше среди выживших пациентов ($\chi^2=3,96$; $p<0,05$).

Переливание эритроцитов во внерабочее время, наряду с переливанием эритроцитной массы, ассоциировано с увеличенной внутригоспитальной летальностью. Подобная ассоциация для эритроцитов с увеличенной продолжительностью хранения не подтверждается в нашем ретроспективном исследовании.

Ключевые слова: переливание крови, срок хранения, летальность.

BLOOD TRANSFUSION EFFECTIVENESS: MANAGEMENT IS MORE IMPORTANT THAN PHYSIOLOGY

Zhiburt E.B., Shestakov E.A., Karavaev A.V.

There are controversial data about age of transfused blood influence on short-term mortality. It is interesting to check if the regularity works in our multisectoral clinic.

Methods. We compared age of red blood cells transfused to patients with different outcomes in multisectoral hospital in 2008 year. 818 patients received 2085 red blood cells (RBC) units. 63 recipients have died in hospital. 335 RBC units have been transfused for these patients. 755 survival recipients received 1750 RBC units.

Results. Duration of storage for RBCs transfused to patients with bad outcome is at 11,1% less than one in group of survival patients ($t=3,43$; $p<0,001$). Part of blood stored more than 14 days prior to transfusion also was at 19,6% more among survival patients ($\chi^2=7,66$; $p=0,0056$). Patients with bad outcome receive at 36,1% more transfusions during nights and holidays beside survival patients ($\chi^2=18,22$; $p<0,001$). Only 38,3% (798 units) packed cells was prepared in additive solution, CPD/SAGM system. 7 units of washed RBCs were transfused to survival patients. Another cells were prepared from whole blood with CPDA-1 and contained part of plasma. Part of RBC in additive solution was at 17,3% more among survival patients ($\chi^2=3,96$; $p<0,05$).

Conclusion. Off hours transfusion and transfusion of RBCs in CPDA-1 were associated with reduced short-time survival. Our retrospective study can not verify such association for old blood transfusion.

Keywords: blood transfusion, blood age, mortality.

Введение

Хранение эритроцитов в течение длительного времени повышает возможности управления запасами эритроцитов.

В то же время известно, что в процессе хранения в эритроцитах сохраняется замедленный метаболизм, снижающий функциональный потенциал клеток [10].

Большой резонанс получило исследование Koch C.G. et al. (2008), в котором сделано заключение о повышенном риске послеоперационных осложнений и летальности у кардиохирургических пациентов, получавших эритроциты, хранившиеся более двух недель – по сравнению с аналогичными реципиентами эритроцитов с меньшим сроком хранения [3].

Национальный институт сердца, легких и крови США открыл программу грантов «Иммуномодулирующие, воспалительные и вазорегуляторные свойства перелитых доз эритроцитов как функция приготовления и хранения» [4].

Представляет интерес оценить особенности срока хранения эритроцитов, перелитых пациентам с различными исходами лечения.

Методы

Сравнили срок хранения эритроцитов, перелитых в 2008 году в многопрофильной клинике пациентам с различными исходами лечения.

Полученные данные обработали с применением дескриптивных статистик. Независимые выборки сравнивали с использованием t-критерия. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Значимость результата констатировали при p-уровне менее 0,05.

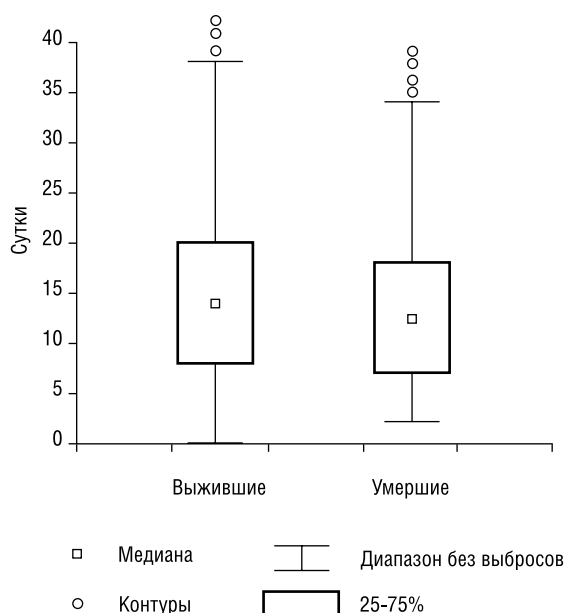
Результаты

818 пациентов получили 2085 доз эритроцитов. 63 реципиента умерли в клинике. Им было перелито 335 доз эритроцитов. 755 выписанных реципиентов получили 1750 доз эритроцитов.

Продолжительность хранения эритроцитов, перелитых пациентам с летальным исходом – на 11,1% меньше аналогичного показателя в группе выживших пациентов – $14,83 \pm 0,19$ и $13,17 \pm 0,40$, соответственно ($t=3,43$; $p<0,001$) (рисунок). Доля эритроцитов со сроком хранения 14 дней и более – также на 19,6% больше среди выживших пациентов ($\chi^2=7,66$; $p=0,0056$) (таблица).

Таким образом, не подтверждена гипотеза о повышенной частоте серьезных осложнений и внутригоспитальной летальности у реципиентов эритроцитов, хранящихся более двух недель.

При поиске причин данного феномена обратили на себя внимание два обстоятельства: особенности выдачи крови в дежурном режиме и стратификация применяемых концентратов эритроцитов.



Срок хранения эритроцитов, перелитых пациентам с различным исходом лечения в 2008 году

Ночные особенности

Следует отметить различие процедуры заказа крови в США и России.

В США заказ крови в любое время суток предваряет процедура направления образца крови реципиента и лабораторный подбор конкретной дозы конкретному реципиенту.

В России такой подбор обязателен только при риске гемолитического осложнения у реципиента (трансфузии в анамнезе, наличие аллоантител и т.д.). В остальных случаях в лечебное отделение выдается одногруппная кровь. У постели больного проводится тестирование групповой принадлежности и постановка проб на совместимость реципиента и крови из доставленного в отделение контейнера.

В нашем центре существует две процедуры выдачи крови. В будни в рабочее время выдачу крови производит персонал отделения переливания крови (врач и две медицинских сестры). Каждый заказ на кровь проверяется на предмет соответствия утвержденным правилам назначения компонентов крови [2]. В случае отклонения от правил кровь не выдается, проводится консультирование лечащего врача. Для уменьшения риска списания компонентов крови в первую очередь выдаются среды с минимальным остаточным сроком хранения, т.е. реализуется принцип FIFO (first in, first out).

В вечерние и ночные часы, в выходные и праздники компоненты крови выдаются дежурными медицинскими сестрами отделения реанимации, без участия персонала отделения переливания крови. Следует отметить, что нередко причиной гемотрансфузии в этот период является продолжающееся кровотечение.

Характеристики эритроцитов, перелитых пациентам с различным исходом лечения в 2008 году

Характеристика	Выжившим		Умершим		Значимость
	п	%	п	%	
Количество доз разных сроков хранения					
<14 дней	869	49,66	194	57,94	<0,01
>14 дней	881	50,34	141	42,09	
Срок хранения, дней					
Средняя	14,83		13,18		<0,001
Ст. отклонение	8,21		7,27		
Медиана	14		12		
Межквартильный интервал	8–20		7–18		
Количество доз, перелитых в разное время					
Рабочее время	1159	66,23	181	54,03	<0,01
Дежурство	591	33,77	154	45,97	
Количество доз разных типов					
Взвесь	686	39,20	112	33,43	<0,05
Масса	1064	60,80	223	66,57	

В рабочее время было выдано 1340 доз (64,27%), в дежурные часы – 745 доз (35,73%).

Срок хранения эритроцитов, отобранных дежурным персоналом значительно ниже аналогичного показателя клеток, выданных персоналом отделения переливания крови – $15,04 \pm 0,22$ и $13,71 \pm 0,29$, соответственно ($t=3,60$; $p=0,0003$). Видимо, в часы дежурства выдача в большей степени производится по принципу LIFO (last in, first out).

Известно, что пациенты, трансфузии которым выполняются в ночные часы и по неотложным показаниям особенно подвержены риску ошибок [6]. В нашем исследовании пациенты с неблагоприятным исходом получили на 36,1 % больше переливаний в ночные часы и выходные дни – по сравнению с выжившими пациентами ($\chi^2=18,22$; $p<0,001$) (табл.).

Не все эритроциты одинаковы

В России применяется несколько видов трансфузионных сред. В отличие от других развитых стран наиболее часто применяется эритроцитная масса [1]. Недостатки этой среды: наличие нескольких десятков миллилитров плазмы, наличие микроагрегатов, худшая сохранность морфофункциональных свойств клеток, необходимость разведения перед трансфузией. В базе данных Национальной медицинской библиотеки США последняя статья, констатирующая преимущества эритроцитной взвеси над эритроцитной массой, датирована 1983 годом. В частности, в этой статье показано, что реологические параметры эритроцитов, хранящихся в безбелковой среде (эритроцитная взвесь) между 30 и 35 сутками идентичны характеристикам эритроцитов, хранящихся в CPD на первой неделе [9].

Лишь 38,3% (798 доз) эритроцитов были приготовлены в системе с взвешивающим раствором CPD/SAGM (эритроцитная взвесь). 7 доз отмытых эритроцитов были

перелиты выжившим пациентам. Остальные эритроциты были приготовлены из цельной крови, консервированной с CPDA-1, и содержали часть донорской плазмы (эритроцитная масса). Доля перелитой эритроцитной взвеси на 17,3% была больше среди выживших пациентов ($\chi^2=3,96$, $p<0,05$) (табл.).

Заключение

С сокращением внутригоспитальной выживаемости реципиентов эритроцитов связаны трансфузии эритроцитов: а) выполненные в нерабочее время; б) приготовленной из крови, консервированной с CPDA-1. Наше ретроспективное исследование не подтверждает наличие такой ассоциации для эритроцитов с увеличенным сроком хранения.

С практической точки зрения необходимо:

- соблюдать правила назначения компонентов крови;
- минимизировать гемотрансфузии, выполняемые дежурным персоналом;
- отказаться от использования эритроцитной массы в пользу эритроцитной взвеси;
- внедрять компьютеризированный менеджмент компонентов крови в клинике [8];
- заменять холодильники с открывающейся вручную дверцей на холодильники с автоматизированной выдачей компонентов крови [5], объединенные в систему электронной удаленной выдачи крови (electronic remote blood issue, ERBI) [7].

Литература

1. Жибурт Е.Б. Индикаторы экономической эффективности центра крови / Жибурт Е.Б., Вергопуло А.А., Губанова М.Н., Колченко Т.Г. // Менеджер здравоохранения – 2009. – № 3 С. 31–40.
2. Шевченко Ю.Л. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику / Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова – 2008. – № 4 – С. 85–89.
3. Koch C.G. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery / Koch C.G. [et al.] // N Engl J Med – 2008. – №358 – P. 1229–1239.
4. Ness P. Does transfusion of stored blood cells cause clinically important adverse effects? A critical question in search of an answer and a plan / Ness P // Transfusion – 2011. – №51(4) – P. 666–667.
5. Pagliaro P. Transfusion management using a remote-controlled, automated blood storage. / Pagliaro P., Turdo R. // Blood Transfus. – 2008. – № 6(2) – P. 101–106.
6. Stainsby D. ABO incompatible transfusions – experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme Transfusions ABO incompatible. Stainsby D. // Transfus Clin Biol. – 2005. – № 12(5) – P. 385–388.
7. Staves J. Electronic remote blood issue: a combination of remote blood issue with a system for end-to-end electronic control of transfusion to provide a «total solution» for a safe and timely hospital blood transfusion service. / Staves J. [et al.] // Transfusion – 2008. – № 48(3) – P. 415–424.
8. Takahashi K. Computer management to avoid errors in transfusion. / Takahashi K. // Rinsho Byori. – 2003. – № 51(1) P. 63–70.
9. Ygout J.F. Changes in the rheologic properties of various samples of blood preserved at +4 degrees C. / Ygout J.F. [et al.] // Rev Fr Transfus Immunohematol. – 1983. – № 26(3) – P. 253–65.
10. Zimrin A.B. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells / Zimrin A.B., Hess J.R. // Vox Sang. – 2009. – № 96(2) – P. 93–103.

Контактная информация

Жибурт Евгений Борисович
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Чернавский С.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Яковлев В.Н.

Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва

УДК: 616-008.6-053

Резюме

В результате исследования особенностей МС в различных возрастных группах 634 (457 мужчин и 177 женщин) пациентов было установлено, что в возрастном диапазоне до 50 лет основными компонентами МС являются «нарушения углеводного обмена», «гипертрофия миокарда», «атерогенная дислипидемия», «центральная гемодинамика» и «факторы риска»; у пациентов старше 50 лет – «нарушения липидного обмена», «абдоминальное ожирение», «артериальная гипертензия», «ремоделирование сосудов» и «гипертрофия миокарда».

Ключевые слова: метаболический синдром.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Чернавский С.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Яковлев В.Н.

В результате исследования особенностей МС в различных возрастных группах 634 (457 мужчин и 177 женщин) пациентов было установлено, что в возрастном диапазоне до 50 лет основными компонентами МС являются «нарушения углеводного обмена», «гипертрофия миокарда», «атерогенная дислипидемия», «центральная гемодинамика» и «факторы риска»; у пациентов старше 50 лет – «нарушения липидного обмена», «абдоминальное ожирение», «артериальная гипертензия», «ремоделирование сосудов» и «гипертрофия миокарда».

Ключевые слова: метаболический синдром.

Взаимосвязь между ожирением, нарушениями углеводного обмена, гиперхолестеринемией (ГХС) и артериальной гипертензией (АГ) еще в начале прошлого столетия отмечали Г. А. Ланг и А. Л. Мясников (11). Однако начало широких исследований в этой области связано с работами G. Reaven, который в знаменитой Бантингской лекции сформулировал понятие о «синдроме X», отметив, что комплекс метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, гипертриглицеридемия, гипеоальфахолестеринемия и гиперинсулинемия) имеет общую этиологию – инсулинорезистентность [15].

В настоящее время метаболический синдром (МС) является одной из актуальных проблем медицины. Особое внимание, уделяемое МС, связано с его высокой распространенностью среди населения экономически развитых стран, в которой он составляет от 15 до 50% и выше. В России МС в возрасте старше 30 лет диагностируется у 30% населения, причем число больных непрерывно растет [8, 12, 17]. Доля больных МС по данным терапевтических отделений ГВКГ имени Н.Н. Бурденко составляет 16% [10].

Клиническая значимость полиметаболических нарушений заключается в ускоренном формировании у пациентов трудоспособного возраста таких нозологических форм как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) с развитием сопутствующих им кардио-васкулярных осложнений [3, 4, 12]. Возрастание суммационного индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании компонентов МС обуславливает его медико-социальную значимость [5, 6]. У больных с МС в 6–7 раз чаще развиваются инфаркты головного мозга (ИГМ) и в 10 раз – инфаркты миокарда (ИМ), общая смертность возрастает в 2,4 раза [7, 14]. Кроме этого выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, это состояние является обратимым, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней

мере, уменьшения выраженности основных его проявлений и осложнений [7, 12, 16]. Согласно данным проспективных исследований имеется определенная последовательность в развитии компонентов МС. Чаще всего дислипидемия (ДЛП) и манифестация нарушений углеводного обмена развиваются после 35 лет. В среднем срок формирования полного кластера МС составляет не менее 8–10 лет [1, 3, 6].

В клинической практике все чаще применяются методы математического моделирования [2, 9, 13]. Интегральный подход к анализу патологических процессов дает возможность выявить ведущие симптомокомплексы заболевания (2). Оценка факторной нагрузки ведущих симптомокомплексов заболевания позволяет выявить новые взаимосвязи разнообразных проявлений болезни, разработать комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику осложнений [9, 13].

По нашему мнению, целесообразно приоритетные лечебные мероприятия при МС проводить не только с учетом ведущих его патогенетических звеньев, но и с учетом возрастных характеристик пациентов.

Материалы и методы

Нами проанализировано 634 истории болезни больных с МС согласно критериев включения, рекомендованных ВНОК (2009 г.). Выполнен анализ компонентов МС с учетом возраста обследованных больных. Первую группу (до 50 лет) составили 209 человек (156 мужчин и 53 женщины), вторую (старше 50 лет) – 425 человека (301 мужчина и 124 женщины). Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов был $50,8 \pm 2,9$ года, АГ соответствовала 1 степени (систолическое артериальное давление (АДс) $143,1 \pm 4,1$ мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление (АДд) $89,1 \pm 2,4$ мм рт.ст.), индекс массы тела (ИМТ) составлял $32,5 \pm 1,3$. Длительность МС составила $4,9 \pm 1,6$ года.

Табл. 1. Характеристика обследованных больных с метаболическим синдромом

Признак	1 группа (n=209)	2 группа (n=425)
Возраст, лет	47,5±2,3	54,3±3,5
Пол, м/ж	156/53	301/124
Абдоминальное ожирение		
1 степень	94 (45%)**	86 (20,2%)
2 степень	58 (27,8%)**	130 (30,6%)
3 степень	40 (19,1%)**	129 (30,4%)
4 степень	17 (8,1%)**	80 (18,8%)
ИМТ, ед.	31,2±1,3**	33,9±2,2
Адс, мм рт.ст.	138,2± 4,1**	148,1±5,2
АДд, мм рт.ст.	88,1±2,0*	90,2±4,1
Гликем. натощ., ммоль/л	6,4±0,2**	6,0±0,1
ТГ, ммоль/л	1,5±0,02**	2,0±0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,04	1,1±0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,03**	3,4±0,05

Примечание: * – достоверность различий -p<0,05; ** – p<0,01.

Всем больным наряду с общепринятым обследованием выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ), при которой оценивали конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объем (КДО), диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (ДТ ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ДТ МЖП), массу миокарда (ММЛЖ); велоэргометрия (ВЭМ); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с подсчетом количества предсердных (SVT Ex) и желудочковых (V Ex) экстрасистол; суточное мониторирование АД (СМАД); ультразвуковое доплеровское исследование магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) с оценкой скорости кровотока и наличия начальных атеросклеротических изменений в средней (СМА), передней (ПМА) мозговой, общей сонной (ОСА), внутренней сонной (ВСА) артерии. Также исследовался уровень ряда гормонов сыворотки крови (кортизол, альдостерон). Полученные результаты вошли в формализованный протокол, что позволило в последующем создать базу данных для обработки ЭВМ.

Статистическая обработка результатов исследований

В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, рассчитанный по следующей формуле:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}} \cdot \frac{1}{2},$$

где $\bar{x}_1$ – среднее значение в первой группе; $\bar{x}_2$ – среднее значение во второй группе; S_1 – стандартное отклонение в первой группе; S_2 – стандартное отклонение во второй группе; N_1 – количество больных в первой группе; N_2 – количество больных во второй группе. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

После получения матрицы коэффициентов корреляции для уменьшения объема информации об исследу-

емом медицинском объекте был выполнен факторный анализ, который позволяет создавать математические модели синдромологического подхода в медицине. В результате факторизации матрицы коэффициентов корреляции клинические признаки были сведены в группы, идентичные понятию «синдрома болезни», причем первый фактор отражал максимальную информацию о связях исследуемого явления, а каждый из последующих факторов дополнял информацию о связях признаков.

Результаты собственных исследований

В 1 группе обследованных чаще диагностировалось абдоминальное ожирение (АО) первой и второй степени, тогда как во 2 – преимущественно второй и третьей. У больных МС старше 50 лет (2 группа) были достоверно выше показатели как АДс ($p < 0,01$), так и АДд ($p < 0,05$), чем у пациентов 1 группы. Уровень гликемии натощак был выше у пациентов в возрасте до 50 лет (1 группа), тогда как значения триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – в возрасте старше 50 лет (2 группа) (табл. 1). Таким образом, достоверные различия в выраженности АО, степени АГ, как АДс, так и АДд, показателей липидограммы у пациентов до 50 лет (1 группа) и старше 50 лет (2 группа) свидетельствуют о «накоплении» данных признаков с возрастом. В то же время, превалирование в 1 группе нарушений углеводного обмена можно расценивать как более раннее формирование СД 2 типа у этой категории больных.

Оценка ведущих симптомокомплексов метаболического синдрома

При факторном анализе 110 признаков, внесенных в формализованную историю болезни каждого пациента с МС, в итоге было выделено пять факторов или ведущих симптомокомплексов, объясняющих 62% всей использованной дисперсии системы (табл. 2).

Первый фактор (симптомокомплекс) несет наибольшую информацию об исследованном явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый последующий фактор несет меньшую информацию, но она ортогональна предыдущей, т.е. факторы не имеют корреляционной связи между собой.

Уже первый фактор, отражающий наибольший процент дисперсии системы, выявил определенные различия в группах сравнения (в 1-й он составил 28%, во 2-й – 30%). Так, если наиболее весомым признаком, определившим и название фактора («нарушение углеводного обмена»), у лиц до 50 лет тощачковое содержание глюкозы крови и уровень постпрандиальной гликемии, то у лиц старше 50 лет наибольшим удельным весом обладали признаки, характеризующие нарушения липидного обмена по атерогенному сценарию [общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ТГ] – фактор «нарушение липидного обмена».

Обращает на себя внимание то, что именно в этот симптомокомплекс вошел признак «наследственность по АО», свидетельствующий о генетической детерминирован-

Табл. 2. Ведущие симптомокомплексы метаболического синдрома в различных возрастных группах

Фактор	Группа 1 (n=209)	Группа 2 (n= 425)
Первый	Нарушение углеводного обмена (28%) Глюкоза натощак +0,799 Глюкоза постпр. +0,618 SVT Ex +0,598 V Ex +0,530 F1= 1/26,2/0,799 X1+.../	Нарушение липидного обмена (30%) ОХС +0,619 ХС ЛПНП +0,598 ТГ +0,578 Альдостерон (утро) +0,520 Кортизол (утро) +0,478 КДО +0,420 КСО +0,401 Наследств. по АО +0,370 F1= 1/34,1/0,948 X1+.../
Второй	Гипертрофия миокарда (12%) ДТ ЗСЛЖ +0,887 ДТ МЖП +0,869 ММЛЖ +0,729 ЛП +0,714 F2= 1/19,1/0,887 X1+.../	Абдоминальное ожирение (16%) ИМТ +0,961 Глюкоза натощ. +0,807 Глюкоза постпр. +0,675 ММЛЖ +0,650 Неспец. измен. зубца Т (ВЭМ) +0,545 F2= 1/21,7/0,961 X1+.../
Третий	Атероген. дислипидемия (9%) ОХС +0,811 ХС ЛПНП +0,768 ТГ +0,711 ЧСС субмакс. (ВЭМ) +0,561 ХС ЛПВП -0,650 F3= 1/11,0/0,811 X1+.../	Артериальная гипертензия (7%) АДд max (СМАД) +0,678 Глюкоза постпр. +0,650 АДс +0,597 АДср (СМАД) +0,504 F3= 1/13,0/0,678 X1+.../
Четвертый	Центральная гемодинамика (7%) Мин.объем.кровооб. +0,861 Скор.кровотока СМА +0,844 АДс +0,821 КДО +0,588 КСО +0,522 F4= 1/7,9/0,861 X1+.../	Ремоделирование сосудов (5%) Атеросклероз ОСА +0,795 Атеросклероз ВСА +0,766 ММЛЖ +0,598 Скор. кровотока ПА +0,622 Скор. кровотока ВСА +0,567 F4= 1/5,6/0,795 X1+.../
Пятый	Факторы риска (5%) АСТ +0,671 АЛТ +0,582 Курение +0,493 Тромбоциты -0,578 Возраст -0,532 F5= 1/3,12/0,671 X1+.../	Гипертрофия миокарда (4%) ДТ ЗСЛЖ +0,870 ДТ МЖП +0,862 ММЛЖ +0,451 Неспец. измен. зубца Т (ВЭМ) +0,430 F5= 1/3,9/0,870 X1+.../
Общий % дисперсии	62	62

ности вышеуказанных изменений, а так же такие признаки, как уровень альдостерона и кортизола плазмы крови. Все признаки, составляющие первый симптомокомплекс у лиц старше 50 лет, показали тесную положительную связь между собой. Полученные данные подтверждают, в частности, мнение о существовании взаимозависимости между выраженностью висцерального ожирения и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой и гипоталамо-надпочечниковой систем [1, 3, 17].

По своим характеристикам у лиц до и после 50 лет различался и второй фактор, который, соответственно, объединил 12% и 16% дисперсии системы в группах. У лиц 1 группы в этот симптомокомплекс вошли исключительно признаки, отражающие состояние сердечной мышцы, а именно, ее гипертрофию. Гипертрофия миокарда (масса миокарда ЛЖ) сохраняет свое значение в формировании второго фактора и в группе лиц после

50 лет, но, при этом, не играет доминирующей роли. Наибольший удельный вес здесь выпадает опять же на обменные нарушения (ИМТ, тощачовая и постпрандиальная гликемия). Все названные признаки имеют положительную связь между собой, но ИМТ превалирует: чем выше он и, следовательно, абдоминальное ожирение, тем значимее нарушения углеводного обмена, выраженность гипертрофии мышцы сердца, и, связанные с ней, изменения ЭКГ, в частности, зубца Т.

Интересные данные получены при сравнительном анализе третьего фактора. Если среди лиц старше 50 лет фактор, подтверждающий нарушения липидного обмена при МС, был определяющим (фактор 1), то для лиц более молодого возраста он по своей значимости занял лишь третье место, не имея в качестве составляющей положительной связи с признаками дисфункцией надпочечников, что мы видим у лиц старшей возрастной группы. Это

заставляет предполагать, что дисфункция надпочечников при МС по времени развивается позднее, чем нарушения липидного обмена и зависит от него.

В то же время, фактор «артериальной гипертензии» у лиц старше 50 лет вошел в группу пяти ведущих симптомокомплексов, в то время как для пациентов более молодого возраста он оказался не актуальным вообще. Все это свидетельствует в пользу того, что АГ, как и нарушения липидного обмена, лишь с возрастом приобретают все большее и большее значение в рамках МС.

Четвертый фактор при всех различиях между первой и второй группами (соответственно, 7% и 5% дисперсии) в сравнении логично отражает динамику событий, обусловленных возрастом. У пациентов до 50 лет по ведущему признаку он обозначен нами как «центральная гемодинамика», для пациентов старшего возраста – как «ремоделирование сосудов». Наибольшим удельным весом в факторе «центральная гемодинамика» обладает признак минутный объем кровообращения. От его величины напрямую зависят скоростные показатели по сосудам головного мозга, в частности, по средней мозговой артерии, уровень диастолического АД и конечный систолический и диастолический объем ЛЖ. Это касается лиц в возрасте до 50 лет. Набор признаков в симптомокомплексе «ремоделирование сосудов» у лиц старше 50 лет позволяет говорить о том, что существовавшие ранее гемодинамические нарушения к этому времени реализуются не только в виде локального уменьшения просвета в ряде сосудистых бассейнов (общая и внутренняя сонные артерии) с параллельным увеличением скорости кровотока по ним, но и увеличением массы миокарда ЛЖ.

И, наконец, пятый фактор. Для лиц до 50 лет он объединил 5% дисперсии системы, вобрав в себя признаки, позволившие обозначить его как «факторы риска» – повышение АлАТ и АсАТ вызванное, вероятнее всего, сопутствующим жировым гепатозом, возможно и алиментарного генеза, курение, возраст. Эти признаки не вошли ни в один из факторов, присущих лицам старше 50 лет, вероятно, потому что к этому возрасту, они уже успели реализовать себя и отошли на второй план. В старшей возрастной группе сохранил свое значение фактор «гипертрофия миокарда», но процент дисперсии, объясняющий данный фактор, уменьшился до 4%, по сравнению с группой до 50 лет, где он равнялся 12%. В старшем возрасте гипертрофия миокарда ЛЖ уже успела сформироваться. Наибольшее значение в общей структуре МС стали приобретать иные симптомокомплексы и признаки.

Заключение

Факторный анализ продемонстрировал определенные различия как в ведущих симптомокомплексах (факторах), определяющих МС, так и в наборе составляющих их признаков, свидетельствующих о его «возрастной» неоднородности.

В возрастном диапазоне до 50 лет основными компонентами МС являются «нарушения углеводного обмена», в частности повышение уровня постпранди-

альной гликемии, что наряду с «гипертрофией миокарда», процессами ремоделирования сердечной мышцы, «атерогенной дислипидемией» вызывают изменения «центральной гемодинамики», что на фоне «факторов риска», в частности курения, нарушения реологии крови способствует формированию отдельных нозологических форм заболеваний (сахарный диабет 2 типа, ИБС).

Напротив, у пациентов старше 50 лет «нарушения липидного обмена» на фоне «абдоминального ожирения» способствуют развитию «артериальной гипертонии», носящей вторичный характер, что наряду с «ремоделированием сосудов», «гипертрофией миокарда» и определяет в дальнейшем характер развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда и мозговой инсульт).

Полученные данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия у больных с полиметаболическими нарушениями с учетом возрастного ценза и проводить более целенаправленную вторичную профилактику осложнений.

Литература

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2: – С. 56–60.
2. Гельфанд И.М. Обзор некоторых задач медицинской диагностики и прогнозирования. в кн. «Вопросы кибернетики» – 1983. – вып.85. – С. 111–113.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика – М. – 2002 – 128 с.
4. Дедов И.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин //Врач. – 2006. – № 11. – С 8–13.
5. Козиолова Н.В., Конради А.О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция //Артериальная гипертензия. – 2007. – № 3. – С. 197–198
6. Константинов В.О., Сайфулина Я.Р. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов //Артериальная гипертензия. – 2007. – № 3. – С. 195–196.
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (Прил. 2).
8. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор). Тер. архив, 2004; 10: 54–58
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998; 347 с.
10. Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А., Мычка В.Б., Чернавский С.В. Метаболический синдром: взгляд на проблему и подходы к лечению // Военно-медицинский журн. -2008. – № 9. – С. 39–43
11. Чазов Е.И. Руководство по кардиологии. Т. 4. Болезни сердца и сосудов. Москва. – «Медицина» – 1982. – 608 с.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром/ М.: Media Medica, 2004. – 163 с.
13. Шевченко Ю.Л., Шехвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск. Питер., 1988, 200 с.
14. Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. Insulin resistance and vascular function. Nippon Rinsho 2000 Feb;58(2):344–7
15. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease //Diabetes. – 1988. – №37. – P. 1595–1607.
16. Zarich S et al. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population // Diabetes and Vascular Disease Research. 2006. Vol. 3. P. 103–106.
17. Zimmet P. et al. The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition //Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2005. Vol. 12. P. 295–300.

Контактная информация

105229, г. Москва, ул. Госпитальная площадь, дом 3
Тел.: +8 (499) 263-53-17, Факс: +8 (499) 263-50-17

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС (5-АМИНОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА)

Левкин В.В., Харнас С.С., Заводнов В.Я., Охотникова Н.Л., Лощенов В.Б.,
 Волкова А.И., Агафонов В.В., Патока Е.Ю., Мелентьев А.А.

Клиника Факультетской Хирургии им. Н.Н. Бурденко,
 ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ЦЕНИ ИОФ РАН

УДК: 616.33-006.6-073.584.001.6

Резюме

Проанализированы результаты лазерной спектральной флюоресцентной диагностики (ФД) у 144 пациентов с различными заболеваниями желудка при помощи препарата Аласенс.

Ключевые слова: рак желудка, 5-аминолевулиновая кислота (Аласенс), лазерная флюоресценция, лазерная видеофлюоресценция.

IMPROVING THE METHODS OF LASER-INDUCED FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF GASTRIC CANCER WITH THE ALASENS PREPARATION (5-AMINOLEVULINIC ACID)

Levkin V.V., Harnas S.S., Zavodnov V.Ja., Okhotnikova N.L., Loschenov V.B., Volkova A.I., Agafonov V.V., Potoka E.Yu., Melentiev A.A.

The results of laser-induced spectral fluorescence diagnosis (FD) have been analyzed by the Alasens preparation in 144 patients with various diseases of the stomach.

Keywords: gastric cancer, 5-aminolevulinic acid (Alasens), laser-induced fluorescence, laser-induced video fluorescence.

Введение

В последние десятилетия во многих странах мира, включая Россию, наметилась отчетливая тенденция к снижению частоты рака желудка (РЖ). Однако данная нозология продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний и является одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных новообразований [1, 2].

Хорошо известно, что результаты лечения РЖ зависят, прежде всего, от его своевременной диагностики. Общепринятым в первичной диагностике рака желудка является применение рентгенологического и эндоскопического исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Достоинства методов общеизвестны и неоспоримы. В то же время хорошо известны и их недостатки – сложности в выявлении ранних форма рака, а также опухолей с эндофитным подслизистым характером роста. Относительно высока частота как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов при биопсии диктует необходимость повторных эндоскопических исследований и биопсий [3].

В настоящее время одним из перспективных методов ранней диагностики злокачественных опухолей, в том числе и рака желудка, является метод флюоресцентной лазерной спектроскопии [4, 5]. Этот метод позволяет повысить эффективность стандартного эндоскопического исследования при раке, и оказался настолько информативным, что получил название «оптической биопсии».

Различают аутофлюоресценцию, т.е. флюоресценцию эндогенных порфиринов, концентрация которых в опухолевых клетках выше, чем в нормальных, и вторичную флюоресценцию, т.е. флюоресценцию специальных

экзогенных фотосенсибилизаторов, тропных к опухолевым клеткам. Из фотосенсибилизаторов, применяемых для этой цели, следует отметить флюоресцин, флюоренат, а также производные гематопорфирина (фотофрин-2, фотосан, фотогем). Флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей с этими препаратами высокоэффективна. Однако такая методика имеет ряд недостатков. Во-первых, применяемое в большинстве случаев излучение с длиной волны от 300 до 550 нм не проникает в ткани на достаточную глубину, что в ряде наблюдений не позволяет диагностировать эндофитный рак. Оптимальной же является длина волны 600–1200 нм (глубина проникновения до 3 мм). Во-вторых, фотосенсибилизаторы накапливаются не только в опухоли, но и в коже и видимых слизистых, где задерживаются длительное время. Это требует соблюдения так называемого «светового режима», при нарушении которого возникают фотодерматиты. К недостаткам регистрации аутофлюоресценции относится прежде всего невысокий коэффициент контрастности, необходимость высокоточного дорогостоящего оборудования.

Новые возможности метод лазерной флюоресцентной спектроскопии получил с разработкой 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Это соединение не является фотосенсибилизатором, но индуцирует в клетках опухоли синтез и накопление фотоактивного протопорфирина IX. Результатом этого является более интенсивная флюоресценция злокачественной опухоли относительно окружающих тканей, что обеспечивает более высокую, по сравнению с аутофлюоресценцией, диагностическую эффективность метода. Более того, интенсивность АЛК-индуцированной флюоресценции столь высока, что ее

можно регистрировать в опухоли не только с помощью спектроанализаторов, но и с помощью специальных высокочувствительных флюоресцентных эндоскопов, что открывает большие перспективы для клинической практики.

Цель: сравнить эффективность флюоресцентной диагностики заболеваний желудка при пероральном и сублингвальном приеме препарата Аласенс.

Материал и методы

Исследования проводили в Клинике факультетской хирургии им Н.Н. Бурденко на базе хирургических отделений, межклинического эндоскопического отделения ГОУ ВПО «ПМГМУ им И.М. Сеченова» в период с 2003 по 2008 гг. Исследование проводили с использованием препарата Аласенс, созданного на основе 5-аминолевулиновой кислоты (производство ГНЦ НИОПИК). Основную группу составили 82 пациентов с различными заболеваниями желудка, которые принимали Аласенс сублингвально в виде сиропа в дозе 150–250 мг (2–3 мг/кг веса) за 1–2 часа до исследования. У 42 больных основной группы диагностирован рак желудка I–IV стадии, у 32 – язвенная болезнь желудка, полип желудка у 4, анатомозит, лейомиома желудка по 2. Группу сравнения составили 68 больных с различными заболеваниями желудка, которые принимали Аласенс перорально, предварительно растворив в 200 мл воды (10–20 мг/кг веса) за 1,5–2 часа до исследования. Однако у 6 пациентов отмечено нарушение всасывания препарата Аласенс (тотальное поражение желудка, прием де-нола). В связи с чем, фактический расчет показателей произведен у 62 пациентов. Кроме того, не менее чем за 2 суток отменяли антацидные и антисекреторные препараты. По нозологическим формам больные в этой группе распределились следующим образом: рак желудка – 37 пациента (59,7%), язвенная болезнь желудка – 19 (30,6%), хронический гастрит – 6 человек (9,7%). Женщин было – 62 (43%), мужчин – 84 (57%), возраст больных от 26 до 81 лет, в среднем $55,8 \pm 8,2$ года. Система для исследования спектральной флюоресценции ЛЭСА 01 состояла из гелий-неонового лазера (длина волны – 632,8 нм), портативного многоканального лазерного спектроанализатора (совместное производство Биоспек Россия и ЦЕНИ ИОФ РАН), и специального многоволоконного оптического катетера (рис. 1). Предварительно перед ЭГДС со спектроскопией измеряли спектры флюоресценции кожи руки и слизистой губы пациента. Затем проводили обычное эндоскопическое исследование, в результате которого определяли подозрительные на опухоль участки слизистой. Далее диагностический катетер проводили через биопсийный канал эндоскопа к исследуемой поверхности до легкого контакта с ней. Измерение проводили в центре патологически измененного участка, в области его края и на расстоянии 1–2 см от края в реальном масштабе времени. Если интенсивность флюоресценции АЛА-индуцированного протопорфирина IX (PPIX) в какой-либо точке превышала аналогичное значение в визуально не-

измененной слизистой (норма) в два и более раза, из этой точки брали биопсию. Токсических или аллергических реакций на введение препарата Аласенс не было, однако у одного пациента с пероральным приемом препарата (доза 20 мг/кг) были отмечены явления фотодерматоза и аллергического конъюнктивита, которые через два дня купировались на фоне приема антигистаминных средств без последствий.

Результаты

Диагноз «рак желудка» был установлен до проведения флюоресцентной диагностики (ФД) только 21 (50%) основной группы и 18 (48,9%) пациентам группы сравнения. Впоследствии диагноз был подтвержден как данными исследования интенсивности флюоресценции- PPIX (коэффициент контрастности составил соответственно 2,0–14,8 и 2,1–18,6), так данными гистологического исследования.

Из 32 пациентов основной группы и 31 пациентов группы сравнения с предварительным диагнозом «язвенная болезнь желудка», у соответственно 14 (23%) и 12 (19,5%), из них на основании ФД был заподозрен рак желудка. В 1–2 точках края изъязвления определена высокая интенсивность флюоресценции (коэффициент контрастности 2,1–9,6). Проведена прицельная биопсия слизистой в этих точках. При гистологическом исследовании взятого материала подтвержден диагноз «рак желудка», причем у четырех пациентов выявлен «ранний» рак *in situ*. У 18 пациентов основной и 15 пациентов группы сравнения, данные ФД (коэффициент контрастности 0,3–1,7) совпали с данными гистологического исследования, диагноз «язвенная болезнь желудка» был подтвержден. У двух пациентов с пероральным приемом препарата выявлена низкая интенсивность флюоресценции протопорфирина IX (0,7 и 0,9), по результатам гистологического исследования диагностирован хронический гастрит.

У 7 пациентов основной группы и 6 пациентов группы сравнения при ЭГДС обнаружены, так называемые атипичные, подозрительные на рак, участки слизистой. При проведении ФД у всех 7 пациентов с сублингвальным приемом препарата Аласенс, и у четырех из 6 пациентов группы сравнения выявлена высокая интенсивность флюоресценции АЛА-индуцированного PPIX (коэффициент контрастности 2,1–8,0) и так же проведена прицельная биопсия слизистой желудка, установлен диагноз «рак желудка». Аналогично у 2 больных полипом желудка с пероральным приемом препарата Аласенс (коэффициент контрастности 3,3) обнаружен по результатам гистологического исследования рак *in situ*.

У пяти пациентов основной группы и у четырех пациентов группы сравнения с предварительным диагнозом «рак желудка» (по данным рентгенологического исследования и ЭГДС – изменение рельефа слизистой) после проведения спектроскопии, диагноз был отвергнут, что подтверждено данными последующего морфологиче-

ского исследования. Установлены диагнозы анастомозит (2 пациента), полип желудка (2), лейомиома (1) – основная группа; хронический гастрит (4 пациента) группа сравнения.

В то же время у 6 пациентов основной группы и у 5 группы сравнения в 1–2 точках исследуемого участка слизистой желудка определялась высокая интенсивность флуоресценции АЛА-индуцированного РР'IX, хотя визуально эти участки не вызывали подозрений в отношении опухолевого поражения. По результатам гистологического исследования опухоль в этих участках не выявлена, однако, у большинства (9) из этих 11 пациентов обнаружена выраженная воспалительная реакция.

О повышенной генерации АЛА-индуцированного РР'IX в зоне воспаления сообщают ряд зарубежных авторов [6, 7]. Однако расхождение между результатами флуоресценции и данными морфологического исследования могут быть связаны с несовершенством методики взятия биопсии. Дело в том, что для флуоресцентного исследования использовали одноканальный эндоскоп, и биопсию, возможно, брали не точно из точек с высокой флуоресценцией, а из прилежащих областей.

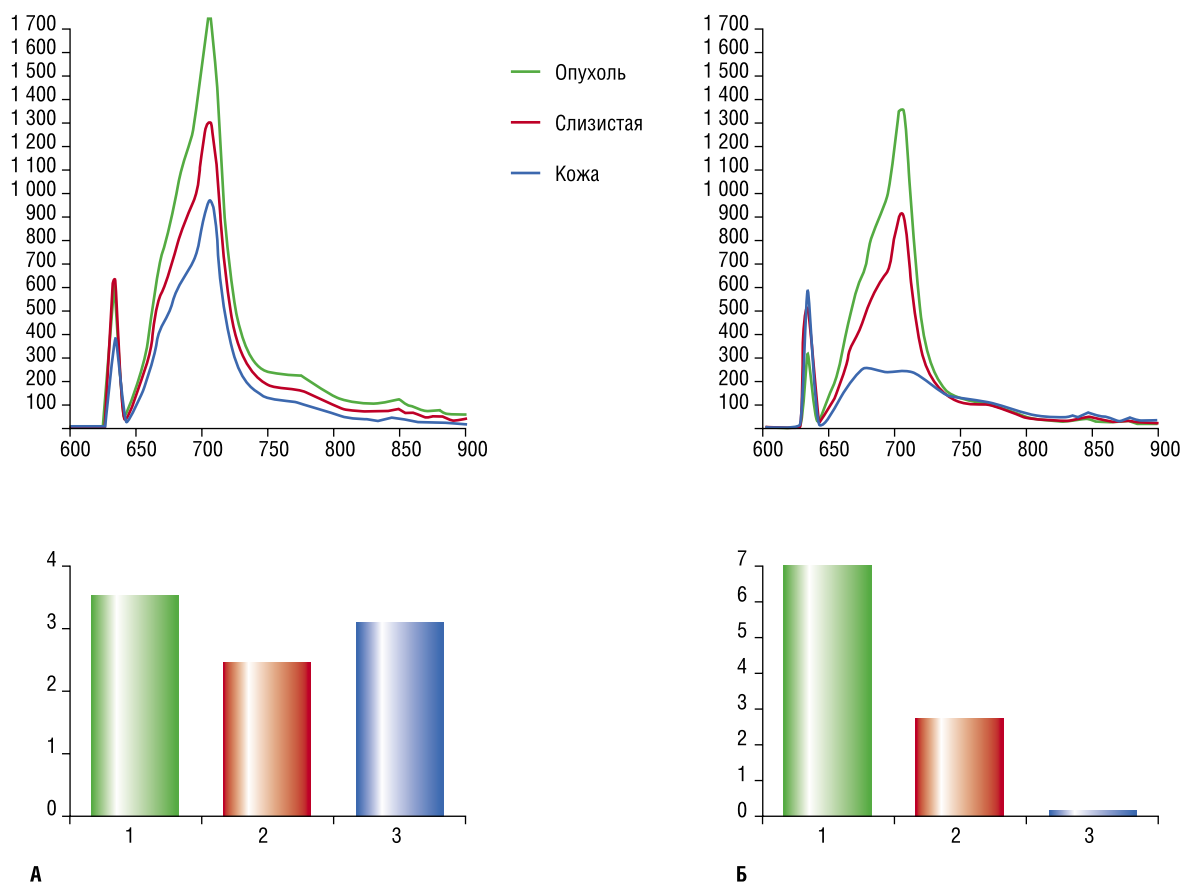
Учитывая сказанное, эти пациенты могут быть отнесены не к ложноположительным результатам, а к

группе риска. Пациентам этой группы требуется профилактическое эндоскопическое исследование не реже одного раза в год.

По одному наблюдению в каждой группе при ФД коэффициент контрастности составил 1,1, однако морфологическое исследование выявило высококодифференцированную аденокарциному. Эти результаты можно отнести к ложноотрицательным.

В целом коэффициент контрастности составил в основной группе больных раком желудка $3,9 \pm 0,4$. При 1 стадии – $3,94 \pm 0,02$, II – $3,75 \pm 0,03$, III – $4,42 \pm 0,03$, IV – $3,4 \pm 0,02$. В группе сравнения в целом $4,55 \pm 0,2$. При 1 стадии – $3,94 \pm 0,04$, II – $5,19 \pm 0,02$, III – $3,79 \pm 0,09$, IV – $6,13 \pm 0,2$. Разница между показателями КД контрастности внутри групп по стадиям заболевания, также как и между группами в целом статистически не достоверны.

У больных язвенной болезнью коэффициент контрастности составил в основной группе – $1,41 \pm 0,76$, группе сравнения – $1,08 \pm 0,7$, при хроническом гастрите соответственно – $0,98 \pm 0,9$. Разница между значениями коэффициентов контрастности при злокачественных и доброкачественных заболеваниях в обеих группах статистически достоверна ($p \leq 0,05$). Уровень КД более 1,8 принят в качестве критерия злокачественности в первой группе, более 1,7 во второй. Корреляции между



Сравнительные результаты флуоресценции (спектрограмма и гистограмма) при пероральном (А) и сублингвальном (Б) приеме препарата Аласенс.

уровнем КД и гистологической структурой опухоли не выявлено. Чувствительность метода диагностики с исследованием Аласенс-индуцированной флюоресценции при сублингвальном и пероральном приеме составила соответственно 96% и 96%, специфичность соответственно – 80% и 78%.

Обсуждение

Несмотря на бурное развитие медицинских технологий в целом ряде случаев провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными изменениями в желудке бывает не просто. Разработанный метод флюоресцентной диагностики заболеваний желудка на основе лазерно-спектрального определения содержания Аласенс-индуцированного протопорфирина IX позволяет проводить дифференциальный экспресс-диагноз заболеваний желудка («оптическая биопсия»). Осуществлять раннюю диагностику рака и определять наличие предраковых состояний, в перспективе – выделить групп риска. Первый опыт полученный нами доказал свою эффективность на практике. Из 11 пациентов группы риска (в которую входят пациенты с высоким коэффициентом контрастности и отсутствием гистологического подтверждения злокачественности процесса) у 3 через 1–1,5 года было получено морфологическое подтверждение рака желудка. К несомненным достоинствам метода следует отнести то, что процедура эндоскопической флюоресцентной диагностики лишь незначительно удлиняет время ЭГДС (в отличие от хромоэндоскопии), а заключение о характере патологического процесса может быть сформулировано сразу в процессе проведения гастроскопии. Комплекс аппаратуры, применяемой в настоящее время для проведения ФД – достаточно компактный (портативный) и мобильный, что позволяет осуществлять его доставку в эндоскопический кабинет. Дополнительных затрат времени для специального монтажа комплекса и подготовки его к работе в условиях кабинета не требуется. Высокая избирательность накопления Аласенс-индуцированного РР1Х злокачественными новообразованиями, делает контрастность накопления в патологически измененной ткани выше, что облегчает интерпретацию результатов, регистрируемых спектроанализатором, не требует специальных дорогостоящих усилителей оптического сигнала, необходимых для регистрации аутофлюоресценции. Кроме того, низкоинтенсивное лазерное излучение малой мощности не несет лучевой и любой другой повреждающей нагрузки, в связи с чем, при работе со спектроскопической системой не требуется дополнительных средств специальной защиты пациента и персонала. Поэтому флюоресцентная эндоскопия как метод является минимально инвазивным и безопасным. Быстрое выведение из организма Аласенса уменьшает вероятность развития токсических и световых реакций, и делает его препаратом выбора для флюоресцентной диагностики.

В то же время стандартный метод введения препарата Аласенс при раке желудка имеет некоторые недостатки. В частности, несмотря на быстрое выведение препарата из организма, в отдельных случаях все же возможно развитие фототоксических реакций, что и было отмечено у одного из наших пациентов (доза 20 мг/кг).

Как продемонстрировало наше исследование, контрастность накопления Аласенс-индуцированного протопорфирина IX в слизистой при сублингвальном приеме была достаточной для дифференциальной диагностики рака желудка и не отличалась от результатов при пероральном приеме. Это позволило нам в целом сохранить критерии диагностики и при сублингвальном приеме, лишь слегка скорректировав их. Кроме того, сублингвальный прием препарата Аласенса имеет ряд преимуществ перед пероральным приемом. Доза препарата уменьшается в 7–10 раз, что почти полностью снижает вероятность развития фототоксических реакций (в нашем исследовании подобных случаев отмечено не было). При проведении лазерной эндоскопической спектроскопии не отмечается разности в интенсивности флюоресценции в различных отделах желудка. В то время как при пероральном приеме максимальные результаты зафиксированы в антральном отделе, что в ряде случаев затрудняло интерпретацию полученных от неизменной ткани результатов. Кроме того, пероральный прием препарата Аласенс у больных с тотальным поражением рака желудка и приемом антацидов может сопровождаться нарушением всасывания последнего.

Таким образом, метод ФД показан в сложных диагностических ситуациях при подозрении на рак желудка и в силу своей простоты и безопасности должен стать стандартным этапом эндоскопического исследования. Противопоказаниями являются выраженная аллергическая настроенность организма и общепринятые противопоказания к проведению эндоскопических исследований.

Все вышеизложенное, позволяет рекомендовать метод лазерной спектральной ФД с сублингвальным приемом препарата Аласенс, наряду с традиционным пероральным использованием, как экспресс-метод диагностики, в том числе ранней диагностики, злокачественных заболеваний желудка.

Выводы

1. Исследование флюоресценции Ала-индуцированного РР1Х является простой, эффективной и безопасной диагностической процедурой при раке желудка: чувствительность – 96% (вне зависимости от способа введения), специфичность 80% и 78% при сублингвальном и пероральном введении соответственно.
2. Сублингвальный прием препарата Аласенс предпочтительней, чем пероральный – распределение РР1Х в слизистой оболочке желудка более однородное, риск развития фотодерматита минимален.

Левкин В.В., Харнас С.С., Заводнов В.Я., Охотникова Н.Л., Лощенов В.Б., Волкова А.И., Агафонов В.В., Патока Е.Ю., Мелентьев А.А.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ
РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС (5-АМИНОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА)

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006, Т. 17, № 3, С. 45–46.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2004 // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006, Т. 17, № 3, 78 с.
3. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии // М. Видар-М 218 с.
4. Полсачев В.И. Дооперационная флюоресцентная диагностика распространенности рака желудка. // Вестник хирургии, – 1989, – № 12, – С. 17–19.
5. Полсачев В.И. Флюоресцентный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний желудка // Вестник хирургии, – 1992, – № 1, – С. 95–97.
6. Hartmann A., Fuechsl K., Kriegmair M. et al. Frequent genetic alteration in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma // Am J Pathol, – 1999, – 154: 721–727.
7. Kennedy J.C., Marcus S.L., Potter R.H. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolaevulinic acid (ALA): mechanism and clinical results // J. Clin.Med.Surg. 1996 – 4.

Контактная информация

Кафедра факультетской хирургии № 1
лечебного факультета ГУВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Владимир Вениаминович Левкин
Тел.: +7 (903) 292-79-85
e-mail: doctor-levkin@mail.ru

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АКИНЕТИКО-РИГИДНЫЙ СИНДРОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕФЛЕКСЫ

Михайленко А.А.¹, Кузнецов А.Н.², Аношина Е.А.¹, Леонова Е.В.¹, Ильинский Н.С.¹

УДК: 616-021.3-009.81

¹ Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Резюме

Изучена обширная совокупность аксиальных рефлексов (44) и патологических кистевых знаков (46) у 85 неврологически здоровых лиц разного возраста (25–65 лет) и у пациентов с экстрапирамидной симптоматикой (болезнь Паркинсона – 50 человек) и пирамидной (рассеянный склероз – 65 человек) патологией. Установлена индивидуальная частота встречаемости всех феноменов и минимальные информативные их совокупности. Подтверждена широкая распространенность аксиальных рефлексов при болезни Паркинсона, а в единичных случаях, сопряженных с дисциркуляторной энцефалопатией, – кистевых и стопных патологических рефлексов. Суждение о высокой выявляемости аксиальных и кистевых феноменов у здоровых лиц не нашло подтверждения. Изучение гласселлярного рефлекса не позволяет полагать его облигатным признаком паркинсонизма.

Ключевые слова: симптомы орального автоматизма, кистевые патологические феномены, частота обнаружения, индивидуальная оценка клинической значимости.

THE IDIOPATHIC AKINETIC-RIGID SYNDROME AND PATHOLOGICAL REFLEXES

Mihaylenko A.A., Kuznetsov A.N., Anoshina E.A., Leonova E.V., Il'inskiy N.S.

The resume. Extensive set of axial reflexes (44) and hands pathological signs (46) at 85 neurological healthy faces of different age (25–65 years) and at patients with extrapyramidal semiology (Parkinson's disease – 50 persons) and pyramidal (a multiple sclerosis – 65 persons) a pathology is studied. Individual frequency of occurrence of all phenomena and minimum their informative sets is established. Wide prevalence of axial reflexes is confirmed at Parkinson's disease, and in the single instances interfaced with dyscirculatory encephalopathy, – hands and feet pathological reflexes. The judgement about high detectability axial and hands phenomena at healthy faces has not found acknowledgement. Studying glabellar reflex does not allow to believe it obligate a sign of parkinsonism.

Keywords: symptoms of oral automatism, hands pathological phenomena, frequency of detection, an individual estimation of the clinical importance.

Введение

В литературе широко распространено мнение о высокой частоте обнаружения аксиальных рефлексов при паркинсонизме [4, 12, 15, 44, 54, 57, 58, 61], а гласселлярный симптом относят фактически к облигатным признакам экстрапирамидных синдромов [11, 12, 46, 52, 54]. Патологические рефлексы лица при болезни Паркинсона обычно обнаруживались достоверно чаще, чем у здоровых лиц аналогичного возраста и частота этих рефлексов возрастала вместе с увеличением возраста, нарастанием тяжести недуга, усилением выраженности когнитивных расстройств [47, 53, 54], хотя эта точка зрения разделялась не всеми исследователями [50, 56, 58].

При амиостатическом синдроме с наибольшей частотой регистрировались гласселлярный, корнео-мандибулярный, назопальпебральный, назолабиальный, палмоментальный, хоботковый и хватательный рефлекс [4, 46–48, 51, 54, 58, 60, 61]. Любопытно, что хватательный рефлекс, впервые описанный А. Янишевским, первоначально был обнаружен в случае болезни Паркинсона [55]. В отличие от аксиальных рефлексов сведения об изучении кистевых феноменов при паркинсонизме фактически отсутствуют. Материалы же о патологических стопных рефlekсах при вторичном паркинсонизме обычно носят лаконичный характер и касаются, главным образом, симптома Бабинского [30, 33, 36], которым далеко не исчерпывается информативность стопных патологических рефлексов [20]. В свою очередь для болезни Паркинсона обнаружение симптома Бабинского является одним из критериев исключения этой болезни [16, 40, 43].

Клиническая значимость симптомов орального автоматизма при паркинсонизме многими авторами

квалифицировалась как важный и ранний клинико-диагностический критерий, как «чувствительный признак паркинсонизма» [4, 45, 46, 49]. Утверждалось, что изучение рефлексов лица может способствовать топической диагностике патологического процесса и распознаванию его природы [35], что эти рефлексy могут быть одним из объективных признаков напряженных эмоций [17] и тонким реактивом на двустороннее поражение центрального двигательного нейрона или лобных долей [5, 24, 25, 31, 32]. Даже допускалось, что субкортикальные рефлексy могут дифференцировано соотноситься с определенными дегенеративными заболеваниями головного мозга [59].

Таким образом, несмотря на достаточно широкую представленность научных сообщений о клинической значимости и высокой информативности патологических рефлексов лица при экстрапирамидных заболеваниях в большинстве публикаций обычно сообщалось об исследовании лишь отдельных феноменов или их ограниченных совокупностей. Информация о клиническом анализе стопных патологических рефлексов при искомой патологии носит лапидарный характер, а литература об изучении кистевых феноменов фактически отсутствует.

Цель исследования

Изучение частоты встречаемости и проведение дифференцированной оценки клинической значимости всего спектра аксиальных и кистевых, а также наиболее информативных стопных патологических рефлексов при болезни Паркинсона, часто сочетающейся с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материал и методы

Нами проводилась индивидуальная оценка частоты выявляемости и клинической значимости 44 аксиальных рефлексов, 46 кистевых феноменов и 7 наиболее информативных по литературным данным стопных патологических знаков у 200 человек в трех группах. Первую (контрольную) группу составляли 85 неврологически здоровых лиц в возрасте 25–65 лет (подгруппа А – 51 человек в возрасте 25–40 лет, подгруппа Б – 29 человек в возрасте 41–65 лет). Вторая группа – 50 человек с болезнью Паркинсона (БП) в возрасте 39–84 лет. Третья группа (группа сравнения) – 65 человек с рассеянным склерозом (РС) в возрасте 20–65 лет. Для распознавания БП использовались критерии Hughes et al. (1992), для диагностики РС – критерии W.I.Donald (2005), а дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) – критерии Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина (2003). В качестве группы сравнения с БП избрана группа РС потому, что это заболевание сопряжено с обязательным вовлечением пирамидного пути, а экстрапирамидная патология (кроме возможного вовлечения красных ядер и красной ядерных путей) отсутствует.

Результаты и их обсуждение

Частота обнаружения патологических знаков в изученных группах пациентов представлена в таблице.

В первой группе в отдельных наблюдениях в изолированном виде выявлялись рефлексы Маринеску-Радовичи, Бехтерева, Теймика, Флатау, глабеллярный. Сочетания 2–4 субкортикальных рефлексов выявлено в 5 случаях. Еще реже (без симптома Якобсона-Ласка) выявлялись двусторонние кистевые феномены (Жуковского, Вендеровича, Тремнера, Бехтерева). Сочетание двух кистевых рефлексов обнаружено в 2 случаях. Как отдельные патологические знаки, так и их комбинации в подгруппе Б встречались в 1,5 раза чаще. Стопные рефлексы у лиц контрольной группы не обнаруживались.

Во второй группе неожиданным фактом явилось распознавание, наряду с основным заболеванием, ДЭ в 90% наблюдений: 1 стадия – 14 человек, 2 стадия – 26 человек, 3 стадия – 5 человек.

Из 44 изучавшихся в группе симптомов орального автоматизма выявлялись 39, из них – с наибольшей частотой (в %) следующие рефлексы: Эпштейна – 62, Бехтерева – 58, Маринеску-Радовичи – 52, Теймика – 50, Норбутовича – 38, Оппенгейма – 33, Флатау – 29. Глабеллярный выявлялся в 26% наблюдений.

Сорок шесть кистевых феноменов были изучены у 37 пациентов, у 13 изучались 7 наиболее часто цитируемых в литературных источниках рефлексов. Наиболее часто регистрировались симптомы (в %) Жуковского – 12, Россолимо – Вендеровича – 8%, Бехтерева – 4%, обычно с обеих сторон.

В 4 случаях был выявлен стопный феномен Бабинского, в одном наблюдении он сочетался с симптомом Оппенгейма, в другом – с симптомом Жуковского. В целом в группе совершенно очевидно доминирование

Патологические рефлексы у неврологически здоровых и нервнобоных (в %)

Рефлексы	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
аксиальные	20	82	35
кистевые	8	14	76
стопные	0	8	83

среди выявленных патологических знаков аксиальных рефлексов (самостоятельно или в комбинации с кистевыми и стопными).

В третьей группе 44 аксиальных рефлекса изучены у 35 пациентов, 46 кистевых феноменов – у 55 человек, 7 наиболее употребительных стопных знаков – у 65 человек, 7 наиболее часто используемых кистевых у 10 человек, и 7 симптомов орального автоматизма – у 30 человек. Число выявленных в группе оральных симптомов – 23, а кистевых феноменов – 32.

Из аксиальных рефлексов наиболее часто выявлялись симптомы (в %): Теймика – 30, Бехтерева – 33, Эпштейна – 36, Флатау – 33. Среди выявленных кистевых знаков доминировали (в %) симптомы Россолимо – 66, Жуковского – 48, Бехтерева – 31, Вартерберга – 40. Среди стопных патологических рефлексов доминировал симптом Бабинского (выявлялся в 70% наблюдений). Среди других стопных рефлексов были представлены: Бехтерева – Менделя – 20%, Жуковского – 16%, Шеффера – 13%, Оппенгейма – 13%. При рассеянном склерозе в неврологическом статусе доминировали стопные и кистевые рефлексы. Изолированно аксиальные рефлексы были представлены в 3% наблюдений, кистевые – в 6%, стопные – в 9%. В остальных случаях определялись разные комбинации аксиальных, кистевых и стопных рефлексов.

В результате проведенных исследований были установлены минимальные совокупности наиболее часто выявляемых патологических рефлексов при пирамидной и экстрапирамидной патологии. Комбинации аксиальных рефлексов при БП и РС качественно не различались, но при РС встречались в 2 и более раз реже. Кистевые феномены при обеих нозологических формах различались не только количественно. БП были свойственны единичные наблюдения отдельных кистевых, равно как и стопных, патологических знаков. При РС закономерно определялась широкая палитра кистевых симптомов. Сходная динамика была присуща и стопным патологическим рефлексам.

Таким образом, распространенное заблуждение о высокой выявляемости аксиальных и кистевых рефлексов у неврологически здоровых лиц в наших исследованиях не находит подтверждения. Результаты изучения глабеллярного рефлекса не позволяют полагать его облигатным признаком паркинсонизма.

Установленный в наших исследованиях факт частого сочетания болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии не следует рассматривать как случайное явление. Сегодня в литературе рассматриваются вариан-

ты сочетания БП и ДЭ; БП и ДЭ с синдромом сосудистого паркинсонизма; ДЭ с синдромом сосудистого паркинсонизма [34]. В представленных клинических комбинациях выявление стопных патологических рефлексов не относится к числу редких событий. В популяции людей старшей возрастной группы сосуществование БП и ДЭ с сосудистым паркинсонизмом (коморбидный синдром) не является редкостью. Поэтому широко распространенное правило полагать выявление симптома Бабинского одним из критериев исключения БП требует определенной коррекции: правило работает в случае отсутствия у пациентов с БП церебральных патологических процессов разнородной этиологии, сопряженных с манифестацией стопных и кистевых патологических рефлексов.

О генезе патологических рефлексов при паркинсонизме в литературе существуют значительные разночтения. Объяснения вариабельности семиотики пирамидного характера ищут как в функциональной многозначности одних и тех же участков головного мозга [7, 19, 41], так и в возможности одновременного нарушения функций коры головного мозга и подкорковых узлов [8].

Столетием ранее В.М. Бехтерев [7] утверждал, что одна и та же область коры головного мозга может служить одновременно для разных функций. Н.И. Гращенков [19] высоко оценивал этот факт научной прозорливости великого ученого: «...выдающееся предвидение функциональной многозначности корковых образований». И.Н. Филимонов [41] в свою очередь полагал, что «... в коре вообще нет таких областей, которые представляли бы собой центры, обеспечивающие только одну какую-нибудь функцию».

Рефреном звучит утверждение Л.А. Кукуева и А.А. Хачатуряна [29]: «... нет оснований ... поле 6 связывать только с экстрапирамидной системой, а поле 4 – с пирамидной». В свою очередь В.Л. Голубев [14] полисистемность функциональных нарушений полагал общей чертой всех гиперкинетических синдромов. М.Р. Нодель с соавторами [9] обзор зарубежной литературы резюмировали так: болезнь Паркинсона сегодня – это «... мультисистемное нейродегенеративное заболевание...». При всей привлекательности представленной концепции найти всестороннее объяснение факту закономерно избирательной манифестации только аксиальных рефлексов при БП не представляется возможным.

В самом общем виде возникновение патологических феноменов представляется как следствие ослабления (прекращения) деятельности коры головного мозга, сопряженное с возникновением хаотической, лишенной должной меры и согласованности с условиями среды деятельности подкорки. Роль выпадения корковых механизмов в высвобождении заторможенных рефлексов находило подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях. У кроликов при дыхании в условиях пониженного парциального давления кислорода или при декорткации обнаруживались отряхивательный, лизательный, чесательный, умывательный и другие реф-

лексы [13]. У неврологически здоровых или практически здоровых лиц при аноксемии обнаруживались анизорефлексия, симптомы орального автоматизма, стопные патологические рефлекс [18, 42]. М. Мументалер с соавторами [32] феномены «церебральной расторможенности» связывали не с определенной локализацией очага, а лишь со «снижением уровня бодрствования и угнетением сознания».

Многие из представленных выше общих постулатов принципиальных возражений не вызывают, но решению вопросов топической диагностики патологических процессов, индуцирующих появление патологической моторики способствуют мало.

Весьма примечательна концепция, сопрягающая двигательный полиморфизм с неоднородностью и неидентичностью эволюционирования моторики конечностей, туловища, лица. Глубоко символично утверждение Н.А. Бернштейна [6] о том, что такого интенсивного и убыстряющегося филогенетического процесса, как в двигательной функции, не наблюдалось ни в одной системе физиологических функций. Движения конечностей, прежде всего, сопрягаются с филогенетически молодыми структурами (пирамидный путь является поздним приобретением в животном мире и свойствен только млекопитающим) и соответствующими им нервно-мышечными констелляциями. Предшествующими важнейшими эволюционными этапами, касающимися конечностей, были для нижних конечностей – трансформация хватательной стопы в плантиградную и совершенствование акта ходьбы, для верхних конечностей – ингибирование непроизвольного хватания и освоение сложных координированных произвольных движений. Следовательно, манифестация патологической конечностной моторики сопряжена, в первую очередь, с поражением пирамидной системы.

Функции туловищной и ротовой мускулатуры (мигание, сосание, движение шеи и туловища) имеют эволюционно более раннее происхождение и в осуществлении функций этой мускулатуры придаются большое значение подкорковым ганглиям. М.И. Аствацатуров [4] писал, что на определенном эволюционном этапе уже существовал паллидум, а кора еще отсутствовала, конечностей не было или они находились в рудиментарном состоянии. Это важное обстоятельство может быть одним из объяснений диссоциации в частоте клинической выявляемости при БП аксиальных, кистевых и стопных патологических рефлексов.

Существенное значение для клинической представленности патологической моторики отводится гетерохронности созревания нервно-мышечных ансамблей [2] и гетерохронности инволютивных процессов, неравномерности старения отдельных систем [1]. Филогенетически молодые отделы (префронтальная кора) и области с высокой плотностью нейронов при инволютивных процессах «теряют свою функциональную способность первыми» [21, 22].

В литературе представлено большое разнообразие предполагаемых конкретных механизмов манифестации аксиальных рефлексов: вовлечение полосатого тела и срединных образований, растормаживание паллидарных механизмов, утрата контроля за понто-бульбарными автоматизмами, за деятельностью ствольных сегментарных структур, снижение допаминергической активности в нигростриатных путях или ингибирование этого пути [3, 5, 10, 15, 17, 37, 58].

Многие авторы генез, в частности, аксиальных рефлексов представляли как следствие ослабления деятельности корковых структур и растормаживания подкорковых аппаратов стереотипных, врожденных, сложнейших безусловных рефлексов [15, 38, 41].

Если обратиться к ранним этапам онтогенеза, то большинство из тех сложнейших и стереотипных рефлексов, о которых писал Е.К. Сепп [38], легко обнаруживаются у ребенка (хватание, сосание, стопные, кистевые и аксиальные феномены и другие). М.Б. Кроль [27] предлагал смотреть на многие движения ребенка в этом периоде «... как на проявления собственной функции pallidi», а новорожденного рассматривал как субкортикальное в значительной мере существо [28].

Несомненный интерес представляет позиция основоположника метода биогенетического анализа неврологических симптомов в нашей стране и одного из видных представителей этого направления в мировой науке М.И. Аствацатурова [22, 26]. «В чистых формах паркинсонической ригидности» он [4] находил всегда повышенными аксиальные рефлексy, а «аппендикулярные» (с конечностей) рефлексy оставались без изменений. В случаях присоединения при паркинсонизме пирамидного поражения «аппендикулярные» рефлексy также оказывались повышенными. Повышение аксиальных рефлексов для стриарно-паллидарных поражений ученый считал столь же характерным признаком, как повышение «аппендикулярных» рефлексов для патологии пирамидных трактов. М.И. Аствацатуров тормозное воздействие только на аксиальные рефлексy сопрягал с паллидарными структурами.

Аксиальные симптомы у новорожденных, как выражение сосательных-жевательных, хватательных тенденций [23, 24] – это жизнеобеспечивающие рефлексy, сохраняющиеся обычно до 2–4 месяцев; их дуги замыкаются (передача афферентного сигнала) в стволе мозга у соответствующих двигательных ядер черепных нервов [39]. Но автоматизмы сегментарного локомоторного аппарата функционируют как некий жестко регламентированный стандарт только с определенным направлением и темпами работы [38]. Чтобы могли реализовываться сложные двигательные комбинации, паллидум, как высший на этом этапе активно функционирующий моторный центр, должен ингибировать разрозненные рефлекторные реакции и трансформировать их в развернутый во времени сложный моторный акт, в комплексные рефлекторные движения (сосание, хватание

предметов, оборонительные и эмоционально-выразительные движения как подготовку к бегству, обороне, агрессии), которые сопрягались с подкорковыми аппаратами сложных двигательных формул, выработанных на основании опыта вида [38, 41].

Кроме сложнейших безусловнорефлекторных действий паллидум, в частности, обеспечивает дополнение к произвольным движениям, составляющее миостатику (добавочные движения, тоническое напряжение, определенные позы, выполняемые бессознательно).

Уравновешивающее влияние филогенетически молодой стриарной системы будет проявляться в сдерживании и коррекции чрезмерной активности паллидума. Клинический эквивалент функциональной несостоятельности паллидума или избыточного функционального доминирования стриатума отчетливо манифестирует при паркинсонизме: выпадают вспомогательные движения, закономерно выявляются симптомы орального автоматизма.

Филогенетически поздние корковые отделы с пирамидной системой, которые [4] постепенно «присваивают себе главную роль в стимулировании и торможении двигательной функции тела», для поддержания оптимального равновесия в функционировании подкорковых узлов, будут сдерживать чрезмерное «усердие» стриатума, предупреждая гипокинезию и манифестацию рудиментарных моторных актов (аксиальных рефлексов). Рефлекторные реакции будут конвергировать от диффузных к локальным и специализированным моторным актам.

Заключение

Таким образом, при ослаблении сдерживающих и корригирующих влияний коры головного мозга или снижении функциональной активности паллидума клинически будет обнаруживаться гипо- и олигокинезия, достаточно закономерно сопряженная с симптомами орального автоматизма. В случае избирательной патологии паллидума патологические рефлексy будут представлены только аксиальными симптомами. При одновременном поражении пирамидной системы обычно регистрируются как феномены орального автоматизма, так и патологические стопные и кистевые рефлексy.

Следовательно, генез аксиальных рефлексов при паркинсонизме может сопрягаться как с двусторонним поражением кортиконуклеарных путей, так и находить объяснение в рамках избирательной и системной экстрапирамидной патологии. Присоединение при искомой патологии кистевых и стопных рефлексов является свидетельством многосистемной и разноуровневой патологии центральной нервной системы органической или функциональной природы.

Литература

1. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания – Л.: Изд-во ЛГУ, 1968. – 339 с.
2. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Избранные труды. – М.: Наука, 1978. – С. 125–151.
3. Арутюнова А.С. Диагностическое значение ладонно-подбородочного рефлексy

- са // Журн. Невропатологии и психиатрии — 1977. — Т. 77, № 8. — С. 1159–1163.
4. Аствацатуров М.И. О рефлексах при паркинсоновском синдроме // Труды ВМА им. С.М. Кирова. — 1939. Т. 20. — С. 177–179.
 5. Балабан Я.М. Рефлекс Маринеско-Радовичи и его клиническое значение // Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. — 1935. — Т. 4., № 8. — С. 101–112.
 6. Бернштайн Н.А. О построении движений — М.: Медгиз, 1947. — 255 с.
 7. Бехтерев В.М. Проводящие пути спинного и головного мозга — СПб. 1898. — Ч. 2. — 383 с.
 8. Боголепов Н.К. Нарушения двигательных функций при сосудистых поражениях головного мозга — М.: Медгиз, 1953. — 403 с.
 9. Болезнь Паркинсона — много заболеваний с многими лицами / М.Р. Нодель [и др.] // Неврологический журнал, 2009. — № 4. — С. 59–64.
 10. Бурцев Е.М. Основы неврологии: руководство / Е.М. Бурцев, В.Д. Трошин, О.В. Трошин. — Нижний Новгород: Изд-во НГУ, 1998. — Т. 1. — 339 с.
 11. Вартенберг Р. Диагностические тесты в неврологии — М.: Медгиз, 1961 — 196 с.
 12. Вейн А.М. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. / А.М. Вейн, В. Л. Голубев, Ю. Э. Берзиньш. — Рига: Зинатне. 1981. — 328 с.
 13. Волохов А.А. Очерки по физиологии нервной системы — М.: Медицина, 1968. — 312 с.
 14. Голубев В.Л. Гиперкинетические синдромы Дис. ... д-ра мед. наук / В.Л. Голубев — М.: ЛММИ им. И.М. Сеченова, 1983. — 421 с.
 15. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. — М.: МЕДпресс, 1999. — 416 с.
 16. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона // Неврология 2009. — С. 788–805.
 17. Гордон М.М. К вопросу об объективизировании эмоций при парашютировании // Воен. — мед журн. — 1933. — Т. 4, № 6. — С. 357–367.
 18. Гордон М.М. Экспериментальная анокемия как способ выявления неполноценности центральной нервной системы и диагностики начальных форм ее поражения // Труды ВМА им. С.М. Кирова. Т. 6 — Л., 1936. — С. 47–52.
 19. Гращенков Н.И. В.М. Бехтерев в развитии отечественной неврологии — М.: Медгиз, 1959. — 44 с.
 20. Гусева Н.А. Частота встречаемости и информативность патологических стопных рефлексов: Дис. ... канд. мед. наук — СПб., 2004. — 21 с.
 21. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. — М.: Медицина, 2010. — 718 с.
 22. Карчикян С.И. О диагностики ранних стадий склероза сосудов головного мозга // Клиническая медицина. — 1931. — № 17. — С. 729–736.
 23. Карчикян С.И. О феноменах орального автоматизма // Общая и клиническая невропатология — Л., М., 1936. — С. 215–219.
 24. Карчикян С.И. Субкортикальные рефлексы в области лица, их биологическая сущность и клиническое значение: дис. ... д-ра мед. Наук 1938. — 204 с.
 25. Карчикян С.И. К вопросу о нарушениях мозгового кровообращения при артериальной гипертензии (рукоп.) — Л.: 1951. — 26 с.
 26. Карчикян С.И. М.И. Аствацатуров и развитие военной невропатологии // Труды ВМА им. С.М. Кирова. — Л., 1964. — Т. 151 — С. 5–11.
 27. Кроль М.Б. Система полосатого тела // Журн. Психологии, неврологии и психиатрии. — 1923. — Т. 2. — С. 227–254.
 28. Кроль М.Б. Основные невропатологические синдромы. — М.: Медицина, 1966. — 512 с.
 29. Кукуев Л.А. Прецентральная область // Атлас цитоархитектоники коры большого мозга человека. — М.: Медгиз, 1955. — С. 86–107.
 30. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. — М.: Миклош, 2006. — 216 с.
 31. Марголин Г.С. О клиническом значении назолабиального рефлекса // Современная психоневрология. — 1926. — Т. 3, № 1/2. — С. 18–22.
 32. Мументалер М. Дифференциальный диагноз в неврологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 360 с.
 33. Петелин Л.С. Патохимические основы лечения паркинсонизма. — М.: ВНИИ-МИ, 1975. — 135с.
 34. Подобедова Н.С. Сосудистый паркинсонизм // Лечение заболеваний нервной системы. — 2010. — № 1. — С. 20–28.
 35. Растворова А.А. Патологические рефлексы лица при нарушениях мозгового кровообращения // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1956. — Т. 56, № 1. — С. 26–32.
 36. Ривина Е.Ю. Очерки по клинике и лечению поражений экстрапирамидной системы человека. — М.: Медицина, 1968. — 319 с.
 37. Сальман А.Я. Биологическое значение периостальных рефлексов в области лица и туловища // Советск. невропат., псих. и психогигиена. — 1934. — Т. 3, № 11 — 12. — С. 219–227.
 38. Сепп Е.К. История развития нервной системы позвоночных. — М.: Медгиз, 1959. — 428 с.
 39. Скородец А.А. Нервные болезни. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 552 с.
 40. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. — М.: Мед. Информационное агентство, 2006. — 520 с.
 41. Филимонов И.Н. Избранные труды. — М.: Медицина, 1974. — 340 с.
 42. Шварев А.И. Экспериментальная гипоксия в диагностике поражений нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1954. — 17 с.
 43. Штульман Д.Р. Неврология — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 960 с.
 44. Blake J.R. The palmomental // Arch. Neurol. a. Psychiatr. — 1956. — Vol. 65. — № 3. — P. 337–345.
 45. Borroni B. Primitive reflex evaluation in the clinical assessment of extrapyramidal syndromes // Eur. J. Neurol. — 2006. — Vol. 13, N 9. — P. 1026–1028.
 46. Brodsky H. Glabellar and palmomental reflexes in Parkinsonian disorders // Neurology. — 2004. — Vol. 63, N 6. — P. 1096–1098.
 47. Boxel M.P. Prevalence of primitive reflexes and the relationship with cognitive change in healthy adults // J. Neurol. — 2006. — Vol. 253, № 7. — P. 935–941.
 48. Caccia M.R. Electrophysiology of the palmomental reflex in normal and parkinsonian subjects // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. — 1996. — Vol. 36, N 1. — P. 9–13.
 49. Cordato N.J. Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2006. — Vol. 21, N 5. — P. 632–638.
 50. Gossman M.D. Three primitive reflexes in parkinsonism patients — 1980. — Vol. 30, N 2. — P. 189–192.
 51. Guberman A. Clinical significance of the corneomandibular reflex // Arch. Neurol. — 1982. — Vol. 39, N 9. — P. 578–580.
 52. Hogan D.B. Primitive reflexes and dementia // Age Ageing. — 1995. — Vol. 24, N 5. — P. 375–381.
 53. Huber S.J. Relationship between primitive reflexes and severity in Parkinson disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1986. — Vol. 49, N 11. — P. 1298–1300.
 54. Huber S.J. Influence of dopamine and disease severity on primitive reflexes in Parkinson's disease // Eur. Neurol. — 1989. — Vol. 29, N 3. — P. 141–144.
 55. Janischewsky A. Un cas de maladie de Parkinson avec syndrome pseudo-bulbaire et pseudo-optalmoplegie // Revue neurologique. — 1909. — NB. — P. 882–831.
 56. Jensen J.P. Comparison of three primitive reflexes in neurological patients and in normal individuals // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1983. — Vol. 46, N 2. — P. 162–167.
 57. Khealani B.A. Clinical spectrum of Parkinson's disease from Pakistan // Singapore Med. J. — 2006. — Vol. 47, N 12. — P. 1075–1079.
 58. Maertens de Noordhout A. The palmomental reflex in Parkinson's disease. Comparisons with normal subjects and clinical relevance // Arch. Neurol. — 1988. — Vol. 45, N 4. — P. 425–427.
 59. Merello M. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — Vol. 71, N 5. — P. 611–614.
 60. Okuda B. Primitive reflexes distinguish vascular parkinsonism from Parkinson's disease // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2008. — Vol. 110, N 6. — P. 562–565.
 61. Vreeling F.W. Primitive reflexes in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1993. — Vol. 56, N 12. — P. 1323–1326.

Контактная информация

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
194044, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 2
e-mail: a.shustra@yandex.ru

ПАТОЛОГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СОСУДИСТО-НЕРВНОГО ПУЧКА В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л.,
Стулин И.Д., Савин Л.А., Стражев С.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет

УДК: 616.833.34:618.19-089.87

Резюме

Обследованы 489 женщин с постмастэктомическим синдромом. По данным исследования выявлено, что у большинства (94%) обследованных больных после радикального противоопухолевого лечения рака молочной железы регистрировались функциональные биомеханические и невровазкулярные расстройства. После операции у больных выявлялись регионарный постуральный дисбаланс мышц шейно-плечевого региона, функциональное блокирование межпозвонковых суставов в шейном и грудном отделах позвоночника и атипичный моторный паттерн «отведение плеча» и (или) «сгибание плеча». По данным инструментальной диагностики выявлены нарушения периферической и церебральной гемодинамики, скорости проведения нервного импульса и температурного распределения на стороне мастэктомии. Показана высокая эффективность мануальной терапии в комплексе восстановительных мероприятий у больных с постмастэктомическим синдромом.

Ключевые слова: невровазкулярные расстройства, биомеханические нарушения, постмастэктомический синдром, мануальная терапия.

THE PATHOLOGY OF BRACHIAL NEURO-VASCULAR BUNDLE IN CLINICAL MANIFESTATIONS OF POSTMASTECTOMY SYNDROME

Shihkerimov R.K., Savin A.A., Velsher L.Z., Stakhanov M.L.,
Stulin I.D., Savin L.A., Stragev S.V.

We examined 489 patients with postmastectomy syndrome. We discovered that most of patients (94%) who have undergone radical treatment due to breast cancer suffered from functional biomechanical and neurovascular disorders. Patients suffered from regional postural imbalance of muscles of cervical-brachial region, functional blocks of intervertebral joints in cervical and thoracic parts of spinal cord and atypical motor pattern of «shoulder abduction» and «shoulder flexion». Instrumental diagnostic revealed disturbances of central and peripheral haemodynamics, disorders of nervous impulse passage, and abnormalities of temperature distribution on the side of mastectomy. We've found the high effectiveness of manual therapy in complex rehabilitation of patients with postmastectomy syndrome.

Keywords: neurovascular disorders, biomechanical disturbances, postmastectomy syndrome, manual therapy.

В настоящее время в процессе реабилитации женщин, перенесших радикальное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы, принимают участие онкологи, неврологи, хирурги, психотерапевты, реабилитологи и мануальные терапевты. Мультидисциплинарный подход к процессу восстановительного лечения больных с постмастэктомическим синдромом обусловлен не только сложностью данного состояния, но и большим разнообразием симптомов и проявлений, характеризующих данный синдром [1, 4].

Чаще всего у больных с постмастэктомическим синдромом диагностируют только лишь отёк верхней конечности и тугоподвижность плечевого сустава. Вместе с тем клиническая картина постмастэктомического синдрома гораздо шире и разнообразней. Опыт работы с больными, перенесшими радикальное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы, свидетельствует о том, что постмастэктомический синдром проявляется не только отёком руки и тугоподвижностью плечевого сустава, но и комплексом нарушений, среди которых следует особо выделить невровазкулярные и функциональные биомеханические расстройства.

В настоящее время специалисты выделяют несколько клинических вариантов постмастэктомического синдрома: отёчный, нейропатический, церебральный и смешанный. У 22% женщин преобладает отёчный вариант течения постмастэктомического синдрома, у 18% – нейропатический вариант с преобладанием клиники компрессии нервов плечевого сплетения, у 12% – церебральный вариант с

преимущественными признаками нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне и у 48% – смешанный вариант течения постмастэктомического синдрома. У самой многочисленной группы пациенток (48%) со смешанным вариантом течения примерно в равной степени наблюдаются все, имеющиеся у больных после радикальной мастэктомии (РМЭ), расстройства. Необходимо отметить, что в каждом клиническом варианте в той или иной степени могут встречаться различные проявления постмастэктомического синдрома, но преобладающим является какой-либо один из симптомов [5, 6, 9].

Материалы и методы исследования

Были обследованы 489 женщин, прооперированных по поводу рака молочной железы, в возрасте от 31 до 74 лет. В исследовании приняли участие 40 пациенток контрольной группы.

Для диагностики невровазкулярных и функциональных биомеханических нарушений проводились клиничко-неврологический осмотр, мануальное тестирование. Также применялись специальные приёмы визуально-пальпаторной диагностики. При этом оценивались такие функциональные биомеханические нарушения двигательной системы, как функциональный блок (ФБ), регионарный постуральный дисбаланс мышц (РПДМ), неоптимальный двигательный стереотип (НДС). Использовались следующие компьютерные аппаратно-программные комплексы: аппарат УЗИ Сономед 325 (Россия), ультразвуковой дуплексный сканер Sonomed

400 (США) с линейным датчиком, генерирующим ультразвуковую волну с частотой 7,5 МГц, нейрофизиологический комплекс Нейрон-Спектр-4 ВПМ (анализ ЭЭГ проводился с помощью программы Нейрон-Спектр.net.). Определение скорости нервного импульса проводилось с помощью электронейромиографа – «Нейрософт-МБН». Также использовались рентгенологическая установка «РУМ-20М» и тепловизор – AGA-Thermovision 782.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования показал, что у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы, формируется сложный невровазкулярный синдром с нарушением кровообращения верхней конечности и головного мозга, скорости проведения нервного импульса и температурного распределения на стороне мастэктомии. При этом отёчная рука находится в состоянии хронической ишемии. Двигательные расстройства были представлены повышенной утомляемостью руки, снижением мышечной силы, что нередко сопровождалось гипотонией и реже гипотрофией мышц, особенно, группы гипотенара. Чувствительные нарушения в виде парестезий, снижения болевой и температурной чувствительности, а также отсутствие всех видов чувствительности в зоне медиального кожного нерва плеча выявлено у 86% больных. Вегетативно-сосудистые нарушения со стороны верхней конечности отмечались у 79% пациенток. Через 2–3 года после РМЭ на первый план выходили церебральные проявления в виде головной боли и головокружения, которые часто сопровождалась тошнотой, в редких случаях – рвотой. Вертебрально-базилярная недостаточность характеризовалась вестибулярными нарушениями, шумом в ушах, нарушениями цветоощущения, снижением зрения, потемнением в глазах, появлением мушек и цветных кругов перед глазами. На этом фоне, хотя и в редких случаях, возникала кратковременная потеря сознания с последующей общей слабостью, адинамией, общим гипергидрозом, тахикардией, бледностью кожных покровов. В неврологическом статусе часто наблюдались нистагм, диффузное снижение мышечного тонуса в конечностях, неустойчивость в позе Ромберга и при ходьбе. Нередко больные отмечали снижение памяти на текущие события, повышенную тревожность, а также снижение работоспособности и интереса к окружающему.

В результате исследования выявлено, что практически у всех обследованных женщин (94%) после радикального лечения рака молочной железы в той или иной степени выявлялись функциональные биомеханические нарушения в виде регионарного постурального мышечного дисбаланса и функционального блокирования межпозвонковых суставов на шейном и грудном уровнях. У большинства больных данные расстройства формировались через 1–3 года после операции.

Формирование регионарного постурального дисбаланса мышц имеет свои особенности в зависимости от вида РМЭ и срока после операции. В табл. 1 представлено

распределение РПДМ по степеням у больных с постмастэктомическим синдромом в зависимости от вида оперативного вмешательства после комбинированного лечения рака молочной железы.

Выраженность регионарного постурального дисбаланса мышц имеет достоверную ($P < 0,05$) тенденцию к утяжелению при увеличении объёма оперативного вмешательства. Так, например, у больных после РМЭ по Холстеду-Мейеру (удаление большой и малой грудной мышц) и по Пейти (удаление малой грудной мышцы) РПДМ 3 степени наблюдался гораздо чаще (30,9%), чем у больных после менее травматичных операций (11,3% и 5,1%). Напротив, РПДМ 1 степени был выявлен у большего количества пациенток (48,4% и 74,2%), перенесших менее травматичные операции (по Маддену, Фолькману, Пирогову, секторальная резекция). РПДМ 2 степени наблюдался в большинстве случаев (63%) у больных после РМЭ по Холстеду-Мейеру и по Пейти.

Результаты данного исследования показывают также статистически достоверное утяжеление степени РПДМ у больных с постмастэктомическим синдромом с увеличением срока после операции в сравнении с контрольной группой. Определение РПДМ у женщин контрольной группы и больных раком молочной железы до радикальной мастэктомии не выявило статистически достоверной разницы. У большинства женщин отсутствовали признаки РПДМ. В сроке 1 год после операции выявляется статистически достоверная разница между данными группами больных: РПДМ 1 степени в 47,6% случаев (в контрольной группе – 15,8%), РПДМ 2 степени в 41,2% случаев (в контрольной группе – 8,3%), РПДМ 3 степени в 11,2% случаев (в контрольной группе – 0). В сроке более 2-х лет после операции усиливается тенденция к утяжелению РПДМ в сравнении с контрольной группой со смещением частоты мышечного дисбаланса в сторону РПДМ 2 степени (51,1%) и РПДМ 3 степени (25,5%).

Нами также проведено изучение частоты атипичного моторного паттерна (АМП) «отведение плеча» и(или) «сгибание плеча» (табл. 2) в зависимости от вида РМЭ.

Табл. 1.

Выраженность регионарного постурального дисбаланса мышц	Операция по Холстеду-Мейеру и Пейти, %	Другие виды мастэктомий, %	Секторальная резекция, %
РПДМ 1 степени	6,1	48,4	74,2
РПДМ 2 степени	63,0	40,3	20,7
РПДМ 3 степени	30,9	11,3	5,1
Всего	100,0	100,0	100,0

Табл. 2.

Вид операции	Частота АМП, %
РМЭ по Холстеду-Мейеру и Пейти	89
Другие виды РМЭ	68
Секторальная резекция	21

Данные табл. 2 демонстрируют повышение частоты выявления АМП при увеличении объема операции. Так при увеличенном объеме РМЭ с удалением большой и/или малой грудной мышцы (операции по Холстеду-Мейеру, Пейти) частота АМП возрастает до 89%. С уменьшением объема операции (операции по Маддену, Фолькману, Пирогову) АМП уменьшается до 68%, а после секторальной резекции регистрируется наименьшая частота АМП – 21%.

Результаты исследования АМП у больных, пролеченных по поводу рака молочной железы, в зависимости от срока после операции показали увеличение частоты АМП: в срок 1 год после операции – 67%, а в срок более 2-х лет после операции – 74%.

Исследование частоты АМП в зависимости от вида противоопухолевого лечения и в зависимости от применения лучевой терапии не показало статистически достоверной разницы.

Результаты исследования частоты функциональных блокад у больных с постмастэктомическим синдромом до и после РМЭ представлены в табл. 3.

Из таблицы 3 следует, что в первый год после РМЭ наблюдается наиболее резкий рост частоты функциональных блокад в шейном и грудном отделах позвоночника (с 43% до 74% в шейном и с 31% до 64% в грудном отделе). В целом отмечается статистически достоверная разница частоты функциональных блокад после РМЭ в сравнении с контрольной группой.

Определение степени функциональных блокад (по Стодарту) в шейно-грудном регионе проводили в различные сроки после радикального лечения рака молочной железы. Полученные данные свидетельствуют об усугублении ограничения подвижности в позвоночно-двигательном сегменте шейно-грудного отдела позвоночника с увеличением срока после операции в сравнении с контрольной группой. Наиболее значительные изменения степени функциональных блокад отмечаются в С0-С1 (с 2,92 ст. до 1,44 ст.) и С3-С4 (с 2,94 ст. до 1,74 ст.). В остальных позвоночно-двигательных сегментах шейно-грудного региона также выявляется отрицательная динамика в срок 1 год и более после радикальной мастэктомии в виде изменения степени функциональных блокад с III-IV ст. на I-II ст. В то же время в контрольной группе динамика степени функциональных блокад в аналогичные сроки наблюдения не показала статистически достоверной разницы.

Результаты инструментального обследования женщин после радикального лечения по поводу рака молочной железы показали разнообразие проявлений постмастэктомического синдрома.

По данным УЗДГ линейная скорость кровотока по плечевой и локтевой артериям на пораженной стороне снижена на 35%. У 75,83% пациентов отмечались признаки гемодинамически значимой экстравазальной компрессии позвоночной артерии на стороне проведенной РМЭ при позиционной пробы, направленной на выявление гипертензии передней лестничной мышцы.

Табл. 3.

Исследуемые ПДС	Частота ФБ в основной и контрольной группах, %					
	До РМЭ		1 год после РМЭ		Более 2-х лет после РМЭ	
	n=126	Контр.гр, n=40	n=126	Контр.гр, n=40	n=126	Контр.гр, n=40
С0-С7	43	39	74	41	93	41
С7-Th12	31	29	64	29	82	32

При дуплексном сканировании сосудов выявлено снижение линейной скорости кровотока в сегментах V1 и V2 позвоночной артерии на стороне выполненного радикального лечения. При этом определялось увеличение размера комплекса Intima media в области истока позвоночной артерии на пораженной стороне более 1 мм. Признаки наличия экстравазальной компрессии подключичной и позвоночной артерий на стороне радикального лечения были выявлены у 66% пациенток.

При проведении ЭЭГ обследования у 90% от всех пациентов были выявлены признаки дезорганизации корковой ритмики в фоновой записи (Рис. 1.). При этом признаки депрессии корковой ритмики в фоновой ЭЭГ были выявлены у 25% пациенток. Практически у всех пациенток в фоновой ЭЭГ выявлялись признаки раздражения срединных структур головного мозга.

Показатели телетермографии обнаружили асимметрию на 0,8–2,1° С в различных областях пораженной и интактной руки у всех пациенток. Обращает на себя внимание гипотермия отёчных мягких тканей верхней конечности на стороне радикального лечения (Рис. 2.).

По данным электронейромиографии у 62% пациенток отмечалось замедление скорости распространения возбуждения по локтевому нерву пораженной руки.

Результаты лечения

С целью коррекции патологии плечевого сосудисто-нервного пучка и биомеханических расстройств больным с постмастэктомическим синдромом проведено комплексное лечение с применением фармакотерапии, светодиодной фототерапии и мануальной терапии. Больные получали курантил по 0,025 г 3 р. в день, эскузан по 2 т – 3 р. в день, до еды, вазобрал по 2 мл – 2 р. в день в течение 2 мес.; местно применялась мазь гирудовен 2 р. в день в течение 2–3 нед. С целью воздействия на переднюю лестничную мышцу применялись аппликации трансдермальной терапевтической системой «Версатис», постизометрическая релаксация (ПИР) и препараты с миорелаксирующим действием (мидокалм – по 0,05 г 3 р. в день в течение 2 нед.). Светодиодная фототерапия проводилась аппаратом «Тера Фот». Всем пациенткам с функциональными биомеханическими нарушениями проводились сеансы мануальной терапии: релизинг (релаксация) кожи, фасций, подкожножировой клетчатки; ПИР трапециевидных мышц; мобилизационные и мани-

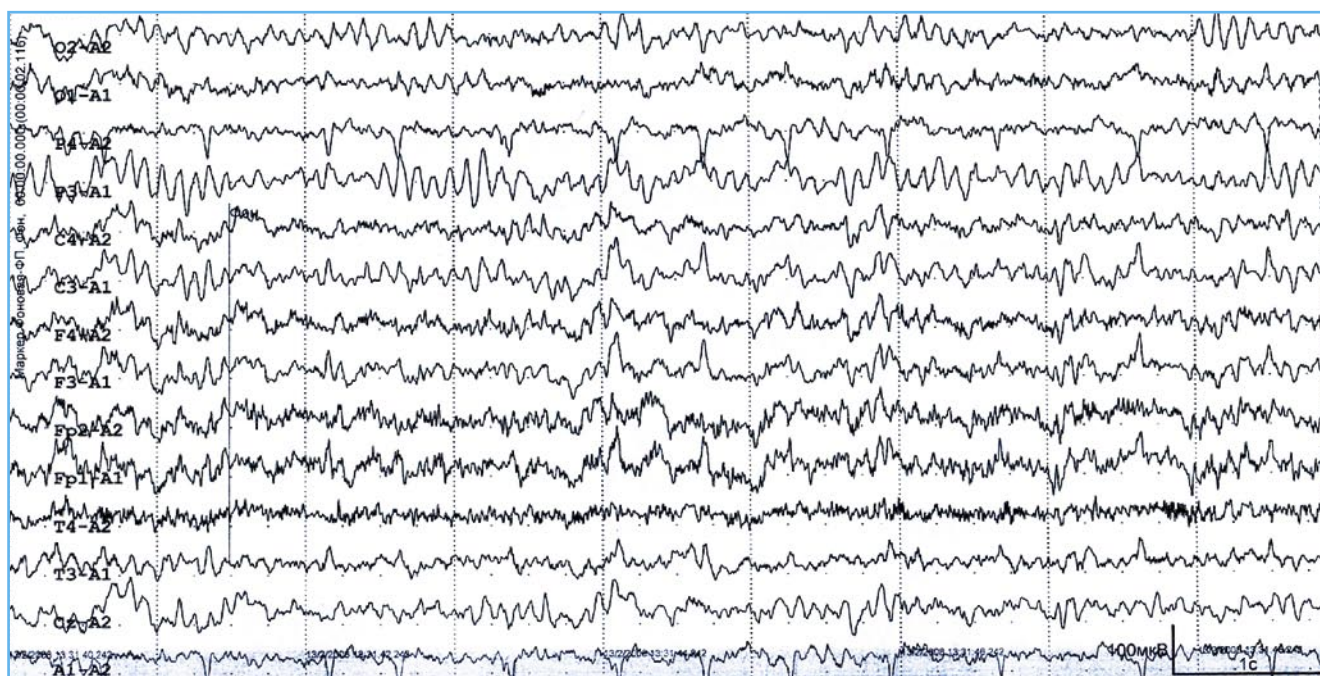


Рис. 1.

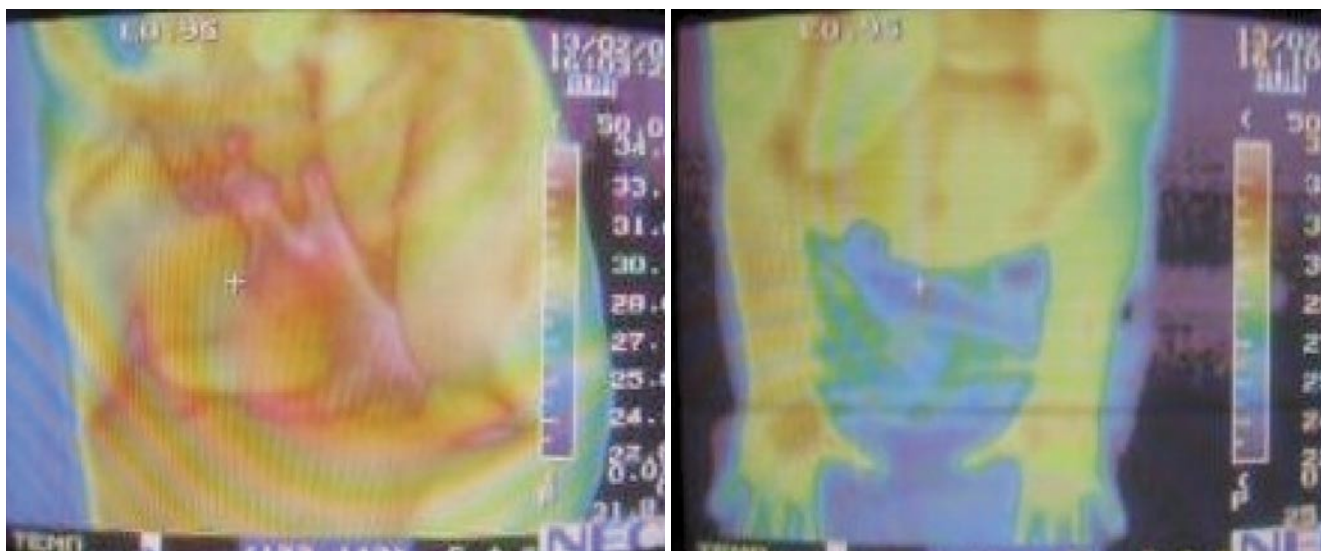


Рис. 2.

пулятивные техники для снятия функциональных блоков на шейном и грудном уровнях позвоночника.

Эффективность восстановительной терапии учитывали согласно данным клинико-неврологического и мануального обследования, а за наиболее объективные показатели принимали результаты электронейромиографии, ультразвуковой доплерографии, телетермографии и рентгенографии.

После комплексного лечения у 79% больных отмечено полное исчезновение болей и чувства тяжести в руке на фоне восстановления чувствительности кожи и увеличения объема пассивных и активных движений

в плечевом суставе. 73% больных отмечали полное или почти полное восстановление силы мышц руки. Степень регионарного постурального дисбаланса мышц в шейно-плечевом регионе уменьшилась на 1 степень у 58% пациенток. В целом отмечен регресс функциональных биомеханических нарушений у 82% больных.

Вместе с положительными функциональными сдвигами в поражённой конечности, отмечался значительный регресс жалоб и объективных симптомов дисциркуляторных явлений в вертебрально-базиллярном бассейне. Применение мануальной терапии в составе комплексного лечения постмастэктомического синдрома

способствовало как восстановлению объема движений, так и купированию болей в области шейного и грудного отделов позвоночника.

По данным ЭНМГ, УЗИ, телетермографии, рентгенографии позвоночника у пациенток с постмастэктомическим синдромом после комплексного лечения регистрировалось улучшение показателей макро- и микроциркуляции, скорости проведения нервного импульса и биомеханического состояния позвоночника. В целом применение мануальной терапии в сочетании с лекарственной и светодиодной фототерапией у больных с постмастэктомическим синдромом положительно влияло на его патобиомеханические и нейроваскулярные проявления.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о многообразии клинических проявлений (патобиомеханических, неврологических, сосудистых, церебральных) у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы. Причинами формирования нейрососудистой компрессии у больных после радикального лечения рака молочной железы являются анатомические предпосылки в виде перегиба нейрососудистых структур над апертурой грудной клетки при прохождении их под ключицей в крайне ограниченном пространстве.

Причиной формирования функциональных биомеханических нарушений мы считаем возникающий после удаления молочной железы, малой и большой грудных мышц постурально-мышечный дисбаланс в шейном и грудном отделах позвоночника. Следствием РМЭ является развивающееся нарушение биомеханического равновесия, при котором интактная сторона «перетягивает» по массе верхнюю половину туловища на свою сторону. В то же время удаление во время операции большой и малой грудных мышц (вспомогательная дыхательная мускулатура) приводит к нарушению биомеханики дыхательных экскурсий грудной клетки, формированию регионарного постурального дисбаланса мышц, функциональному блокированию позвонков в шейном и грудном отделах позвоночника и другим патобиомеханическим изменениям.

Именно поэтому включение мануальных методов коррекции функциональных биомеханических нарушений в программу реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом является крайне важным и необходимым.

Выводы

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют большой комплекс клинических проявлений у больных с постмастэктомическим синдромом. Радикальное противоопухолевое лечение у больных раком молочной железы неизбежно приводит к формированию сложного нейроваскулярного синдрома верхней апертуры грудной клетки и функциональных биомеханических нарушений в шейно-плечевом регионе. Своевременное применение комплекса восстановительных мероприятий с обязательным применением мануальной терапии у больных с постмастэктомическим синдромом должно быть обязательным в комплексе восстановительных мероприятий у данных больных.

Литература

1. Вавилов М.П. Кусевич М.Н., Кажаяев Е.В. и др. Постмастэктомический синдром (принципы диагностики, профилактики и лечения): Метод. рек. – М. – 2005. – 20 с.
2. Васильева Л.Ф. Гипотония мышц, мышечный дисбаланс и боль // Прикладная кинезиология. – 2004. – № 2. – С. 9–13.
3. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли // Пер. с англ. – М. Медицина. – 1989. – Т. 2. – С. 227–229.
4. Стаханов М.Л. Постмастэктомический синдром, классификация, диагностика, лечение, профилактика: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. – М. – 2001. – 370 с.
5. Шихкеримов Р.К., Вельшер Л.З., Савин А.А. и др. Клинические варианты постмастэктомического синдрома // Всероссийская конференция «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». – 2010. – С. 48–49.
6. Шихкеримов Р.К., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л. и др. Комплексное лечение постмастэктомических расстройств с применением квантовых технологий, лекарственной и мануальной терапии // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. – 2008. – С. 78–80.
7. Clark B., Sitzia J., Harlow W. Incidence and risk of arm edema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study // QJM 98: 2005. – P. 343–348.
8. Goudas L.C., Bioch R., Gialeli-Goudas M. et al. The epidemiology of cancer pain // Cancer Incest 2005; 23: 182–190.
9. Piller N.B., Thelander A. Treatment of chronic postmastectomy lymphedema with low level laser therapy: a 2.5 year follow-up // Lymphology.-South Australia, – 1998. – Vol. 31. – № 2. – P. 74–86.

Контактная информация

Шихкеримов Рафиз Каирович
Городская поликлиника № 26
115304, г. Москва, ул. Ереванская, 23
Тел.: +7 (499) 725-49-15,
e-mail: rafizkair@mail.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ РАБОТАЮЩИХ

Абрамов А.Ю.¹, Еселевич С.А.², Кулаков А.А.³, Никитин А.А.³,
Рождественский М.Е.⁴, Рождественский В.Е.⁴

УДК: 616.24-008.4-036.12

¹ Департамент здравоохранения г. Москвы;

² Центр профессиональной патологии БУЗ Омской области «Клинический медико-хирургический центр МЗ Омской области»;

³ ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве»;

⁴ НП Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий

Резюме

Предложен алгоритм проведения осмотров с диагностикой степени риска, последующим выявлением нарушений вентиляции легких и изучением гомеостатических характеристик у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема, факторы риска, диспансеризация, иммунологическая недостаточность.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT THE EXTRA CLINICAL EXAMINATION OF WORKING PEOPLE

Abramov, A.Yu., Esselevich S.A., Kulakov A.A., Nikitin A.A.,
Rozhdenstvenskiy M.E., Rozhdenstvenskiy V.E.

An algorithm has been proposed for examinations with the diagnosis of risk degree, followed by detection of violations of lung ventilation and the study of homeostatic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, risk factors, clinical examination, immunological deficiency.

Проблема выявления, ранней диагностики, правильной оценки значимости хронических болезней нижних дыхательных путей (ХБНДП J40 -J47 – МКБ X) чрезвычайно актуальна как для ряда зарубежных стран, так и для нашей страны. Среди этой группы заболеваний наибольшего внимания здравоохранения с учетом распространенности и наносимого экономического ущерба для восстановления трудоспособности больных требует хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – важная причина заболеваемости, инвалидизации и смертности населения в мире [1, 4, 6]. В 1986 г. в СССР смертность от болезней органов дыхания составляла 138,4 на 100 000 населения у мужчин и 61,3 на 100 000 у женщин. Объем этой проблемы в России не определен с достаточной точностью, так как данные официальной статистики в 2003 г. зарегистрировали 2,4 млн больных ХОБЛ, тогда как результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии не менее 11 млн таких больных [4, 6]. К концу прошлого века в странах мира отмечена устойчивая тенденция к росту заболеваемости всей группы ХБНДП [1, 4, 14].

В предыдущие годы понятие «хронические обструктивные заболевания легких» (ХОЗЛ), объединяло хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и эмфизему легких (ЭЛ), то есть болезни, характеризующиеся обструкцией дыхательных путей преимущественно прогрессирующего характера, которая может сопровождаться гиперреактивностью дыхательных путей и может быть частично обратимой. При включении в группу ХОЗЛ неспецифического бронхита (ХБ), ЭЛ и бронхиальной астмы (БА) показатели смертности колебались от 41,4 на 10 000 на-

селения в Венгрии до 2,3 на 10 000 населения в Греции. В странах, где смертность от БА оценивалась отдельно, все равно оказывалось, что на ХОЗЛ приходится основной процент смертности [1, 4, 14].

Многими авторами отмечалась высокая распространенность ХОБЛ в промышленно развитых странах и к концу XX века предполагалось и подтвердилось продолжающееся нарастание частоты встречаемости как всей группы хронических заболеваний легких так и наиболее распространенного из них хронического бронхита (ХБ), что являлось клиническим собирательным понятием и включало ХОБЛ в эпоху до широкого изучения вентиляционной способности легких (ВСЛ). В СССР хронические заболевания легких как причина заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимали первое место и третье-четвертое – как причина инвалидности и смертности населения. ХБ занимал ведущее место в структуре этой группы заболеваний. Его удельный вес колебался 50 до 70% как по обращаемости, так и по данным специальных исследований. В США смертность от хронических заболеваний легких составляла 2% общей смертности населения, от этой группы заболеваний ежегодно умирали 30–40 тыс. больных. Среди причин смерти особое внимание обращалось на ХБ и ЭЛ, то есть преимущественно ХОБЛ. В Англии и Уэльсе наиболее частой причиной смерти от болезней органов дыхания также является ХБ. Наибольший процент смертности от заболеваний органов дыхания регистрируется в Румынии, Германии, Венгрии, Ирландии и Италии [2, 4, 14].

По результатам массовых эпидемиологических исследований в XX веке в нашей стране заболевания

бронхолегочной системы встречались в 3–5 раз чаще, нежели регистрировались по обращаемости. Для ХБ это соотношение увеличивалось до 10–15 раз, его фактическая распространенность составляла в различных регионах страны от 0,49 до 1,04% [4, 6, 7, 10]. Расхождение объяснялось: во-первых, постепенным формированием ХБ, длящимся иногда долгие годы до появления его классических клинических признаков; во-вторых, скрытым, зачастую бессимптомным течением, особенно, на ранних этапах заболевания; в-третьих, низкой медицинской грамотностью населения, не осведомленного о возможности тяжелого инвалидизирующего заболевания под действием курения или загрязнения окружающего воздуха. Проведение специальных эпидемиологических исследований с регистрацией показателей ВСЛ позволяло выявить значительно большее число больных ХБ (от 3,2% до 6,4%). Еще более высокие показатели распространенности ХБ регистрировались при специальных обследованиях различных профессиональных контингентов населения. Распространенность признаков ХБ среди рабочих мартеновского цеха составила 35,3% (с обструкцией – 12,0%), среди инженерно-технических работников конструкторского бюро – 20,8% (с обструкцией – 5,8%). Максимальная частота признаков ХБ регистрировалась среди рабочих алюминиевого производства: у анодчиков – 43,9% (с обструкцией – 24,1%), электролизников – 35,3% (с обструкцией – 20,2%), крановщиков мостовых кранов – 26,2% (с обструкцией – 17,5%). У 1536 работников речного транспорта обструктивные нарушения ВСЛ обнаружены у 219 (14,3%), при этом у 66,2% нарушения были легкими, в 27,8% средней тяжести, тяжелой степени у 6% [6, 7, 10, 14]. У трети обследованных имелась ХОБЛ заметной степени выраженности. Максимальные показатели распространенности признаков ХБ среди рабочих оказались в возрастной группе 41–50 лет, имевших стаж работы и курения свыше 10 лет. Высокая распространенность ХБ подтверждалась также тем, что в структуре хронических заболеваний легких, выявленных впервые при массовых специальных исследованиях неорганизованного населения крупного города, он в среднем составлял почти 90%, при этом в 25% случаев отмечались признаки обструкции мелких бронхов. Приведенные данные, несомненно, свидетельствуют о высокой социальной значимости ХБ [6, 7, 14].

Элементы социальной характеристики ХБ были отмечены еще в 1808 г., когда С. Badham впервые применил термин «хронический бронхит» к заболеванию, которым в основном страдали мужчины-англичане преклонного возраста. Болезнью бедняков называли ХБ в Испании, так как низкий образовательный ценз, нищета, и, в результате, проживание в неблагоприятных условиях, переохлаждение, являлись основными причинами возникновения и прогрессирования заболевания. Большое внимание к проблеме ХБ во всем мире, значительное количество проводимых исследований, особенно в последние десятилетия, когда социальная значимость его проявилась

наиболее наглядно, позволили сформировать концепцию об основных факторах риска его развития [10]. Основными из экзогенных факторов риска являются: 1) курение табака (активное и пассивное); 2) загрязнение вдыхаемого воздуха агрессивными производственными поллютантами (токсические и раздражающие аэрозоли); 3) термическая нагрузка на органы дыхания, особенно в сочетании с общим переохлаждением или перегревом организма; 4) злоупотребление алкоголем; 5) аэрогенная сенсибилизация атопическими и инфекционными аллергенами; 6) инфицирование вдыхаемого воздуха вирусной, вирусно-бактериальной и другой инфекцией [6, 10].

Основные эндогенные факторы риска: 1) принадлежность к мужскому полу; 2) пожилой возраст; 3) повторные острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), острые бронхиты, бронхопневмонии до 3 раз и более в год; 4) патология носоглотки с нарушением дыхания через нос; 5) гиперреактивность слизистой оболочки бронхов к аллергическим и ирритативным воздействиям; 6) семейная склонность к бронхолегочным заболеваниям. Возможны различные сочетания указанных факторов [6, 10]. Наши исследования с применением специальной математической обработки обосновали понятия «степень риска», «высокий риск» и при этом выделили прогностически наиболее неблагоприятные сочетания факторов риска [2]. Основными в порядке убывания значимости оказались: ОРВИ 3 и более раз в год, возраст ($40 \pm 2,5$ лет), хотя бы 1 острый бронхит или пневмония в анамнезе, патология носоглотки любая, активное или пассивное курение, аллергическая конституция [11]. Наличие не менее 4 сочетающихся факторов риска независимо от других определяет «высокий риск» развития ХБ или его латентное течение [10, 12].

Регистрация нарушений ВСЛ при этом определяет маршрут развития ХОБЛ [11, 12]. Стадия предболезни на основании биохимических и иммунологических исследований определена как стадия «рекомбинационных преобразований» неспецифической резистентности и является оптимальной точкой приложения профилактических мероприятий [12].

На этом этапе возможны сочетания кашлевых и бронхоспастических синдромов в условиях дополнительных нагрузок: кашлем, мокротой (при проксимальном бронхите) и одышкой со снижением толерантности к физической нагрузке (при дистальном бронхите).

Далее формируется ЭЛ, легочная гипертензия, легочное сердце. Проявляются и нарастают симптомы дыхательной (легочной) и сердечной (правожелудочковой) недостаточности. Больные утрачивают трудоспособность, становятся инвалидами. Лишь углубленный анализ особенностей предыдущего этапа болезни в состоянии определить реальные подходы в первичной профилактике ХБ и ХОБЛ [6].

В России есть регионы, где ежегодно по 5–7 ингредиентам среднегодовые концентрации атмосферных токсикантов превышают предельно допустимые от 2 до

6 раз. Необходимы, вероятно, исследования с учетом региональной специфики. К последней, в первую очередь, следует отнести климато-погодные условия. Углубленные исследования среди взрослого населения свидетельствуют о том, что в зонах Сибири и Дальнего Востока, в особенности в его северных регионах заболеваемость на 15–20% выше, чем в Европейской части страны. При обследовании 6602 жителей Владивостока с его влажным климатом, частой сменой характера погоды хронические заболевания легких были выявлены у 5,4% обследованных. Из них в 60,5% случаев диагностирован ХБ [14]. В Омске по данным обращаемости ХБ в последние годы составляет 6% среди всех заболеваний, вызывающих нетрудоспособность. В условиях Сибири у здоровых людей наблюдается снижение иммунологической реактивности, особенно в весенние месяцы. Это, по мнению авторов, способствует повышению чувствительности организма к инфекции [10]. Климато-географические факторы влияют на иммунный статус организма. У больных, перенесших острую или затяжную пневмонию в условиях Омска, отмечены изменения клеточного, гуморального, макрофагально-фагоцитирующих звеньев иммунитета. Таким образом, изучение особенностей клинического течения ХНЗЛ, их лабораторная характеристика, в различных климато-географических зонах имеет практическое значение для определения тактики лечения больных и разработки вопросов профилактики заболеваний [10].

В России показатели заболеваемости ХБ у мужчин и женщин практически одинаковы, лишь в четверти городов они выше у мужчин, а в Кинешме, Архангельске преобладают у женщин [14]. Исследования, проведенные в СО РАМН (Новосибирск) у 2624 жителей этого города, выявили высокий процент больных женщин во всех возрастных группах. Самой высокой заболеваемость была, однако, у мужчин, работающих на открытом воздухе, что иллюстрирует важную роль климато-погодного фактора, возможно, выравнивающего в отдельных регионах России половые различия в распространенности болезней дыхания. В проведенном исследовании курение у представителей обоих полов было одинаковым по частоте [7]. По результатам исследований в Томском НЦ СО РАМН отмечена большая частота обструктивных нарушений вентиляции легких на этапе преморбиды ХОБЛ у мужчин – 43,2%, тогда как у женщин она была «лишь» 35,2%. При этом половые различия терялись на этапе болезни [13]. Имеются данные по другим регионам страны о большей частоте обструктивных нарушений ВСЛ у женщин в преморбиде ХОБЛ. Кроме того, отдельные исследователи считают, что у женщин при наличии признаков аллергии и отягощенной наследственности симптомы начинающейся ХОБЛ выявляются достоверно чаще, чем у мужчин. Перечисленные данные не позволяют говорить о роли пола в предрасположенности к заболеванию ХОБЛ как о достаточно установленной. В качестве фактора риска ХОБЛ имеет значение возраст человека. Это существенно для лиц обоих полов и нашло

подтверждение в многочисленных исследованиях. Когортное исследование 50-летних жителей северо-запада России выявило, что накопленная заболеваемость ХОБЛ к 50 годам у мужчин составляет 77 случаев на 1000 человек, а у женщин – 44,2. Из общего числа больных ХОБЛ в возрасте до 30 лет заболели 6,1%, в 31–40 лет – 19,3% и в возрасте 41 год и старше 74,6% [3]. Таким образом, при анализе половых и возрастных особенностей ХОБЛ в разных регионах страны имелись неоднозначные результаты, что вызвано как различными условиями проживания, так и неоднотипными подходами к изучению этих признаков. Роль фактора наследственности очень важна и интенсивно изучается. Не менее 20% пульмонологических больных имеют формы ХОБЛ, связанные с наследственностью. Другие исследователи считают наследственность еще более значимой – до 30–50% [9, 15]. Последнее заставляет полагать, что при ряде легочных заболеваний генетические факторы являются определяющими. Мультифакторальные заболевания легких, к которым относится ХОБЛ, характеризуются высокой частотой в популяции, разнообразными клиническими проявлениями, более ранним началом и более тяжелым течением в нисходящих поколениях; значительными половыми и возрастными различиями отдельных форм в популяции, сходство клинических проявлений у пробанда и больных родственников отмечается не более чем в 50–60% случаев [9]. Перспективным направлением в изучении генетики мультифакторальных заболеваний легких является выявление взаимоотношений между ними и генетическими маркерами. Так, известно о повышенном риске заболевания ХОБЛ у носителей антигенов В27, В13, А19, А23 системы HLA. По-прежнему привлекает внимание роль ингибитора протеаз, в том числе гетерозиготного носительства его в развитии ХОБЛ. Выдвинуты предположения о значении фенотипов PiMS, PiMZ и субаллелей M2 и M3 в формировании хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, ЭЛ. Поиск генетических маркеров мультифакторальных заболеваний легких в связи с их высокой распространенностью особенно актуален, так как выяснение генетической предрасположенности позволило бы на доклиническом этапе сориентироваться как в плане трудоустройства, так и в принципиальных подходах к профилактике. Значительное количество исследований посвящено изучению функциональной активности альфа-1-антитрипсина. Описаны тяжелые формы хронических заболеваний легких, в том числе ХОБЛ при его недостаточности [9, 15]. Однако, в развитие протеазно-ингибиторной теории обструктивных заболеваний легких в последнее время внимание исследователей привлекают факторы, снижающие его функциональную активность. Особенно важными в этом плане представляются продукты перекисного окисления липидов, способные повреждать не только липидные, но и белковые структуры. При этом учитывается цепной характер свободнорадикального окисления, уязвимость легких как

большой «мембраны» организма, активно участвующей в метаболизме липидов и непосредственно подвергающейся воздействию большого числа факторов внешней среды, являющихся инициаторами этого процесса. Кстати, нарушения обмена липидов при заболеваниях легких и ранее привлекали внимание исследователей. Изученные нами соотношения в системах протеазы-ингибиторы, окислители-антиоксиданты, а также их нарушения и дисбаланс, вероятно, связаны с развитием иммунологической недостаточности при ХОБЛ так же, как и при других заболеваниях органов дыхания. Возможность повреждения белковых и липидных структур мембран клеток, а в том числе и рецепторов их с развитием функциональных отклонений теоретически в состоянии объяснить развитие многоплановых иммунных нарушений при заболеваниях легких [12]. Тем более, что фагоциты – важнейший фактор неспецифической резистентности макроорганизма являются поставщиками кислородных радикалов и различных протеаз с цитотоксической активностью. Возможность систематизировать результаты иммунологических исследований при болезнях органов дыхания представилась только в связи с широким применением электронно-вычислительной техники, развитием системного подхода, новых методов анализа, в том числе дискретно-динамического [5, 8, 12]. Причем, одной из наиболее удачных в этом плане моделей была ХОБЛ. Рассмотрение показателей иммунитета при этом заболевании в динамике выявило выравнивание колебаний и сужение диапазонов колебаний иммунологических параметров по сравнению с нормой, более выраженные в стадии обострения, нежели в ремиссию, регистрировалась стабильность взаимосвязей параметров в течение месяца наблюдения. Проведенные сопоставления позволили выявить общий синдром иммунологической недостаточности для хронических и рецидивирующих заболеваний – перенапряжение компонентов иммунной системы по сравнению с нормой. Максимального значения эта перенапряженность достигает в фазу ремиссии, в то время как при обострении снижается [5, 8, 12].

Таким образом, ХОБЛ остается сложной и не решенной проблемой внутренней медицины. Существование доклинического этапа развития ХОБЛ не вызывает сомнений у большинства исследователей. Помимо данных анамнеза (анализ факторов риска) определить структурно-функциональный эквивалент его нужно исследованием ВСЛ, в первую очередь в группе «высокого риска». Информативность в связи с этим анкетного опроса выше, нежели функциональных и рентгенологических методов, так как опирается на традиционно российский анамнестический подход. Далее система поэтапного скрининг – обследования должны после оценки ВСЛ, изучить иммунный гомеостаз и метаболизм при сопоставлении с факторами риска ХОБЛ в различных их сочетаниях, что позволит охарактеризовать доклинический период заболевания, уточнить маршрут развития и профилактические мероприятия [12].

Зарекомендовавшими себя мероприятиями профилактики следует считать вакцинирование, сочетание галотерапии с другими физическими методами, респираторно – восстановительную терапию с использованием санатория или профилактория, либо с использованием лечебно – реабилитационного блока дневных стационаров [12]. Обеспечивая диагностику доклинического периода ХОБЛ, возможно изучать и совершенствовать физиологию защиты, что необходимо для поддержания организма в состоянии здоровья, управлять им с целью повышения потенциала адаптации.

Литература

1. Голева О.П., Рождественский М.Е., Юргель Н.В. Распространенность хронической бронхо-легочной патологии по данным смертности // Вестник новых медицинских технологий. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 84–85.
2. Доронин В.П., Рождественский М.Е. Методология раннего выявления хронического бронхита с использованием вычислительной техники // Вестник новых медицинских технологий – 1998. Т. 5, – № 2 – С. 108–110
3. Кальченко Е.И. Системный подход в изучении факторов риска развития хронического бронхита // Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких – Л., 1987. – С. 61–63
4. Кокосов А.Н. Хронический бронхит. Этапы развития, перспективы профилактики // Терапевт. архив. – 1986. – № 6. – С. 80–83.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Иммунный статус человека // Физиология человека. – 1989. – № 2. – С. 115–126.
6. Макаркин А.С., Новожилов В.К., Шестовицкий В.А. и др. Нарушение функции внешнего дыхания в скрининг – диагностике хронической обструктивной болезни легких // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 45–47.
7. Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири / Л.Д. Сидорова, И.А. Шанин, М.А. Закирова, Л.С. Логвиненко – Новосибирск: Наука, 1984. – 222 с.
8. Петров Р.В. Иммунная система и проблема хронизации заболеваний внутренних органов // 19 Всесоюз. съезда терапевтов. – М., 1987. – Ч. 2. – С. 22–24.
9. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Генетические аспекты заболеваний бронхолегочной системы // Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких – Л., 1987. – С. 7–12.
10. Рождественский М.Е. Ранняя диагностика и прогнозирование хронических неспецифических заболеваний легких // Профилактическая пульмонология. – Ч. 1. – Омск: ОГМА, 1998. – 84 с.
11. Рождественский М.Е. Методология раннего выявления хронического бронхита с использованием вычислительной техники // Вестник новых медицинских технологий. – 1998. – Т. 5, № 3–4. – С. 63–66.
12. Рождественский М.Е. Методология диагностики доклинического периода хронических неспецифических заболеваний легких // Серия Профилактическая пульмонология. – Ч. 2. – Омск. – 2000. – 82 с.
13. Стрелис А.К., Лимберг В.Р. Преморбидные состояния и заболевания органов дыхания у рабочих промышленных предприятий. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1984. – 166 с.
14. Тыщевский В.И., Цюра И.Г., Ерков В.П. Социальные и медицинские аспекты профилактики болезней органов дыхания // Актуальные проблемы пульмонологии Л., 1982. – С. 5–13
15. Kauffmann F. Genetics of chronic obstructive pulmonary diseases // Bull. Eur. Physiopath. respir. – 1984. – Vol.20. – P. 163–210.

Контактная информация

Рождественский М.Е.
Тел.: +7 (916) 153-71-84
e-mail: 55@yandex.ru

РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРИТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Теплякова Е.Д., Сависько А.А., Шестопапов А.В., Неласов Н.Ю.,
Тарасова Н.Е., Пармон С.П.

УДК: 616-053.2

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

Резюме

Описана роль маркеров диастолической дисфункции и натрийуритических пептидов в диагностике кардиальных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

THE ROLE OF MARKERS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND NATRIURETIC PEPTIDES IN THE DIAGNOSIS OF CARDIAC COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT DIFFERENT STAGES OF POLYCHEMOTHERAPY

Tepliyakova E.D., Savisko A.A., Shestopalov A.V., Nelasov N.Yu.,
Tarasova N.E., Parmon S.P.

The role of markers of diastolic dysfunction and natriuretic peptides in the diagnosis of cardiac complications in children with acute lymphoblastic leukemia at different stages of polychemotherapy has been described.

Keywords: children with acute lymphoblastic leukemia, cardiotoxicity, diastolic dysfunction, atrial and brain natriuretic peptides.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное злокачественное заболевание у детей. Доля ОЛЛ в структуре педиатрической онкологической патологии составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов [12, 14]. В то же время успехи современной медицины, в частности детской онкогематологии, в первую очередь связанные со своевременной точной диагностикой, разработкой и совершенствованием протоколов терапии, позволяют говорить о повышении выживаемости и выздоровлении пациентов [5, 18, 19]. В связи с этим все более актуальными становятся вопросы профилактики развития осложнений при проведении полихимиотерапии (ПТХ) у детей со злокачественными заболеваниями крови [4, 7, 13, 15, 29, 31, 36, 37]. Одной из приоритетных является проблема снижения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [36, 37]. Данные побочные эффекты могут проявиться как на ранних этапах ПТХ, так и в более отдаленный период, когда терапия уже закончена [8, 20].

Отсутствие критических доз антрациклинов в современных протоколах для лечения детей с ОЛЛ привело к снижению развития токсической необратимой кардиопатии. В то же время, высокая выживаемость детей с ОЛЛ диктует необходимость дальнейшего наблюдения данных пациентов после окончания интенсивных курсов терапии и проведения профилактики и лечения отдаленных изменений сердечно-сосудистой системы. Кардиальные осложнения возникают на разных этапах терапии и в тяжелых случаях могут приводить к развитию прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. При этом ранняя диагностика минимальной дисфункции миокарда дает возможность

своевременно начать профилактическую терапию и предупредить появление угрожающих жизни осложнений [3, 11, 22]. Вклад в поражение сердечной мышцы, вероятно, вносит как опухолевый процесс, проводимые основная и сопроводительная терапии, так и возникающие инфекционные осложнения. Однако до настоящего времени отсутствует единое мнение о частоте и характере повреждений сердца на разных этапах ПТХ, во время постцитостатического периода у детей с ОЛЛ, а также о возможностях предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекции в условиях современной онкологической практики [20, 25]. В связи с этим поиск методов ранней дифференциальной диагностики, критериев прогноза и механизмов развития кардиальных осложнений у пациентов с острыми лейкозами является актуальным.

Для характеристики особенностей развития миокардиальной дисфункции у детей с лейкемией, получающих ПТХ, целесообразно исследовать показатели повреждения и ремоделирования миокарда.

Как известно, нарушение функции миокарда может быть связано с нарушением в фазу сокращения – систолическая дисфункция, либо с нарушением расслабления – диастолическая дисфункция (ДД) [16]. Нарушение систолической функции миокарда у детей возникает только при тяжёлом поражении сердца, начальные же нарушения могут быть обусловлены ДД. Поэтому в последние годы внимание многих исследователей сердечной гемодинамики приковано именно к вопросу оценки диастолической функции [9, 24, 30], изменения которой являются более ранними в патофизиологии нарушений сердечной гемодинамики. По мнению ряда исследователей [2, 23,

38] такой подход является наиболее эффективным для выявления побочных эффектов применения различных химиотерапевтических препаратов в детском возрасте.

Доказано [32], что кардиальные натрийуретические пептидные гормоны (НУП) принимают участие во многих патологических процессах, в том числе связанных с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы. ANP (предсердный натрийуретический пептид) – гормон белковой природы, синтезируемый миоцитами предсердия и секретируется в ответ на растяжение предсердий [6], а BNP (мозговой натрийуретический пептид) – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков, и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением [33, 39]. Повышение концентрации их предшественников NT-proANP и NT-proBNP в плазме периферической крови является одним из наиболее постоянных и ранних признаков формирования сердечной недостаточности [1, 26, 27, 28]. Активизация системы НУП при сердечной недостаточности связана как с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, а именно с повышением давления в предсердиях и желудочках, и их растяжением на фоне увеличения венозного возврата к сердцу, так и с повышением активности нейрогормонов. При эпидемиологических исследованиях была выявлена связь между тяжестью сердечной недостаточности различной этиологии и содержанием предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме, что позволило рассматривать его концентрацию в качестве «лабораторного теста» дисфункции миокарда [32]. Также определение NT-proBNP возможно может ответить на вопрос о патофизиологическом характере и прогрессировании левожелудочковой дисфункции миокарда [17, 39]. А изучение изменения систолической и диастолической функции миокарда и уровня НУП в сыворотке крови на разных этапах ПХТ у детей с ОЛЛ может быть актуальным в решении вопроса о возникновении сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель исследования – выявление маркеров кардиальных осложнений у детей с ОЛЛ на разных этапах ПХТ.

Оценка систолической и диастолической функции миокарда была проведена у 140 пациентов стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска по протоколам ALL-MB-2002, 2008, среди которых было 75 мальчиков и 65 девочек в возрасте от 2 до 15 лет, медиана возраста – 5,0, медиана наблюдения – 66. Пациенты находились на лечении в детском отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета и в отделении онкологии, гематологии и химиотерапии ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону.

Пациенты получали ПХТ по протоколам ALL-MB-2002, ALL-MB-2008. Исследование показателей проводилось трехкратно, в связи с чем обследуемые были разделены на три группы. Первую группу составили 47 пациентов с ОЛЛ до начала ПХТ, при этом 37 детей входили в группу стандартного риска (SRG), а 10 больных в

группу среднего риска (MRG), что соответствовало 78,7 и 21,3%. Во вторую группу вошли 46 больных после проведения индукции ремиссии, 34 из них получали терапию по стандартному риску протокола, а 12 по промежуточному, соответственно 73,9% и 26,1%. Третья группа была сформирована из 47 детей, интенсивный курс ПХТ которым был завершен, при этом 31 больной входил в SRG, а 16 детей в MRG, соответственно 66,0% и 31%. Таким образом, группы обследуемых были равнозначны. Пациентов группы высокого риска (HRG) в данное исследование не включали в связи с их существенными отличиями от больных стандартного (SRG) и среднего (MRG) риска, не только по наличию отличий в схеме терапии, но и по характеру течения основного заболевания. При этом у всех пациентов был констатирован статус ремиссии по основному заболеванию на 15 день протокольного химиотерапевтического лечения и после окончания интенсивного курса ПХТ.

В контрольную группу вошли 65 детей 1 и 2 групп здоровья сопоставимых с больными ОЛЛ по возрасту, полу. Медиана возраста – 6,0.

Всем пациентам проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее исследование функции сердечно-сосудистой системы: ЭКГ в 12 отведениях и комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию (ДэхоКГ).

При анализе изменений при проведении ЭКГ учитывали признаки, характерные для токсического поражения миокарда: снижение вольтажа комплекса QRS, изменение зубца Т (инверсия, депрессия, элевация), удлинение интервала QT, экстрасистолы, синдром тахи-брадиаритмий, CLC и WPW синдромы, блокады ножек пучка Гиса, AV блокады.

ДэхоКГ проводили с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с помощью кардиальных датчиков, имеющего программу для проведения тканевой доплерографии. Частота инсонации во время сканирования была от 2 до 4 МГц и зависела от глубины залегания и качества визуализации структур сердца. Для оценки систолической функции миокарда исследовались фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), фракции укорочения, минутный объем (МО), ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ). Анализ диастолической функции проводился с помощью оценки соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока E/A, индекс жесткости миокарда (1/индекс податливости) и временной показатель $V_{(E-Ea)}$. Временной доплерографический показатель $V_{(E-Ea)}$ – это временной интервал от начала периода раннего диастолического наполнения ЛЖ по показателям трансмитрального кровотока (пик E) до начала периода раннего наполнения ЛЖ по высокоамплитудным отраженным сигналам движения (Ea). Методика регистрации ВОСД весьма проста, опирается на обычную импульсно-волновую доплерографию и не требует специальных программ анализа [21].

Определение содержания NT-proANP и NT-proBNP в сыворотке крови проводилось иммуноферментным

методом с помощью тест-систем «BIOMEDICA» (США) и «Вектор-Бест» (Россия). Исследования проводили на базе КДЛ «Наука» и НИИ биологии ЮФУ на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alisei (Италия).

Математическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) и Biostat 3.03 (McGraw-Hill, Inc., USA). Все величины представлены как средние величины $\pm$ ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики. Достоверными полученные данные считали в случае $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений установлено, что у 100% обследуемых детей с ОЛЛ на разных этапах интенсивной ПХТ имелись проявления кардиотоксичности, сопровождающейся недостаточности кровообращения I–II Б степени.

Частота встречаемости изменений при проведении ЭКГ представлены в табл. 1.

При анализе данных, представленных в таблице 1, установлено, что у пациентов с ОЛЛ на всех этапах терапии изменения при регистрации ЭКГ выявлялись значительно чаще, чем у детей контрольной группы. При этом более чем у половины детей с ОЛЛ регистрировались брадикардии, изменения зубца Т, у четверти пациентов появлялись различные варианты блокад ножек пучка Гиса. Причем, изменения у детей второй и третьей группы регистрировались чаще, чем у пациентов до начала ПХТ.

Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ нами были выбраны фракция выброса (ФВ) и фракция сокращения (ФУ), так как данные показатели не зависят от возраста и пола детей. При анализе показателя ФУ в исследуемых группах установлено, что во всех группах детей с ОЛЛ данный показатель уменьшался. Однако данный параметр был в пределах нормальных значений и достоверных отличий от контрольной группы детей не было. Средние показатели представлены на рисунке 1 и 2.

Значение фракции выброса (ФВ) ниже 50% указывает на снижение сократительной способности миокарда. При исследовании данного показателя у пациентов с ОЛЛ установлено, что у всех обследуемых детей он был выше

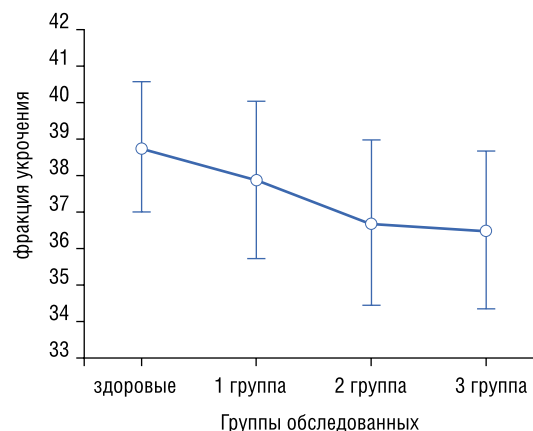


Рис. 1. Распределение значений фракции укорочения у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

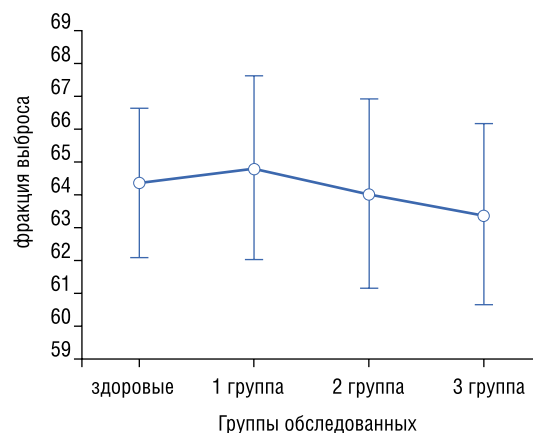


Рис. 2. Распределение значений фракции выброса у здоровых и больных детей на разных этапах полихимиотерапии

50% (рисунок 2). Как видно из рисунков 1 и 2 различий по двум изучаемым величинам во всех группах пациентов с лейкозами и здоровых детей нет ($p > 0,05$ во всех случаях). Это объясняет и отсутствие достоверных различий в показателях минутного (МО) и ударного объемов (УО). Так, среднее значение МО у здоровых обследуемых составляло $5,0 \pm 1,4$ л/мин.; а у пациентов с ОЛЛ – $4,8 \pm 1,7$ л/мин

Табл. 1. Частота встречаемости изменений при проведении ЭКГ у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

ЭКГ признак	Контрол. группа, N=65	Первая группа, N=47	Вторая группа, N=46	Третья группа, N=47
Изменение вольтажа QRS	–	–	2	5 (11%)
Удлинение QT	–	1	2	6
Изменение зубца Т	12 (18%)	19 (40%)	24 (52%)	30 (64%)
Экстрасистолия	1	–	–	3 (6%)
Синдром удлинения интервала PQ	1	–	1	–
Синдром тахи-, брадикардии	–	26 (55%)	31 (67%)	32 (68%)
Блокады ножек пучка Гиса	7 (10%)	11 (23%)	12 (26%)	12 (25%)
AV блокады	–	–	2	–

($p=0,63$), а показатели УО соответственно составили $62,7 \pm 18,2$ мл и $58,21 \pm 17,7$ мл ($p=0,17$) в изучаемых группах (табл. 2). При анализе значений сердечного индекса (СИ), установлено, что данный критерий, характеризующий системное кровообращение и систолическую функцию, соответствовал нормальным показателям и был в пределах 25–75 центилей соответствующих возрасту и полу у всех пациентов и здоровых детей. Таким образом, в нашем исследовании систолическая функция у больных детей на разных этапах ПХТ не менялась (табл. 2).

При исследовании диастолической функции миокарда у пациентов и детей из контрольной группы установлено, что показатель трансмитрального кровотока всегда был более 1. Тем не менее, этот критерий снижался во всех группах пациентов с ОЛЛ по сравнению с контрольной группой, но не достигал величин менее 1 (табл. 2). Однако в 100% случаев у обследуемых детей с ОЛЛ после окончания ПХТ и у более чем половины пациентов в первой и второй группах отмечались изменения при проведении ЭКГ в виде нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ, инверсии зубца Т, появления экстрасистолии, нарушения проводимости в виде появления преходящих синоатриальных и атриовентрикулярных блокад первой степени, миграции водителя ритма. В связи с чем при проведении ДЭхоКГ были использованы дополнительные эхопараметры, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ, такие как индекс жесткости миокарда и предложенный нами [21] показатель $V(E-Ea)$. В группе здоровых детей среднее значение индекса жесткости миокарда составило $0,52 \pm 0,07$, в то время как у детей третьей группы с ОЛЛ данный показатель был больше и составил $0,72 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) (табл. 2). Однако у пациентов первой и второй группы индекс жесткости не отличался от такового у детей контрольной группы.

При анализе изменений показателя $V(E-Ea)$ в группах обследуемых детей на разных этапах ПХТ выявлено, что среднее значение $V(E-Ea)$ у детей в контрольной группе составило $18,6 \pm 2,4$ мс, у детей первой группы – $18,7 \pm 2,1$ мс, второй группы – $27,8 \pm 3,3$ мс, а у больных третьей группы – $34,8 \pm 4,2$ мс. Статистически значимые различия между группой здоровых детей и первой группой отсутствуют ($p > 0,05$). Но наблюдается явное различие показателей в этих группах с группой детей после проведения индукции ремиссии и у пациентов после проведения ПХТ ($p < 0,001$). Однако у большинства пациентов второй группы данный показатель был ниже оптимального положительного критерия, равного 28 мс [21].

Таким образом, установлено, что доплерографический показатель диастолической дисфункции $V(E-Ea)$ намного более чувствителен в выявлении минимальных ее проявлений, по сравнению с традиционным показателем E/A трансмитрального кровотока и индексом жесткости. При этом у большинства пациентов проявлению ЭхоКГ критериев ДД соответствуют изменения на ЭКГ.

Данные о концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых пациентов представлены в табл. 3.

Табл. 2. Показатели гемодинамики у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

Показатели	здоровые	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
	N=65	N=47	N=46	N=47
УО, мл	$44,7 \pm 14,7$	$36,6 \pm 16,8$	$35,3 \pm 13,1$	$37,6 \pm 16,4$
МО, л/мин	$3,55 \pm 1,17$	$3,36 \pm 1,48$	$3,34 \pm 1,17$	$3,5 \pm 1,64$
СИ, мл/м ²	$4,8 \pm 1,67$	$4,4 \pm 1,38$	$4,15 \pm 1,32$	$4,15 \pm 1,64$
E/A	$1,8 \pm 0,52$	$1,4 \pm 0,25$	$1,41 \pm 0,22$	$1,44 \pm 0,32$
Индекс жёсткости	$0,52 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,07^*$
$V(E/Ea)$, мс	$18,6 \pm 2,4$	$18,7 \pm 2,1$	$27,8 \pm 3,3^*$	$34,8 \pm 4,2^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Табл. 3. Содержание НУП в сыворотке крови у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

Показатели	здоровые	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
	N=65	N=47	N=46	N=47
NT-proANP, фмоль/л	$0,56 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,18^*$	$0,78 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,09$
NT-proBNP, пг/мл	$9,18 \pm 3,26$	$25,39 \pm 2,2^*$	$19,21 \pm 2,24^*$	$46,28 \pm 3,56^*, **, ***$

Примечание: * – $p < 0,05$.

При анализе концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых установлено, что содержание NT-proANP в крови у здоровых детей составляло $0,56 \pm 0,07$ фмоль/л, при этом у всех обследуемых пациентов отмечалось повышение концентрации этого пептида в сыворотке крови. Однако только у пациентов первой группы эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 3 у всех пациентов с ОЛЛ в процессе ПХТ концентрации NT-proBNP увеличивались. При этом различия были достоверны ($p < 0,05$) во всех группах обследуемых. Также установлено, что концентрация данного пептида достоверно увеличивалась у детей после окончания проведения основного курса ПХТ по сравнению с пациентами первой и второй группы.

Обсуждение результатов

Установлено, что у пациентов с ОЛЛ до начала ПХТ регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для токсического поражения миокарда, при этом систолическая и диастолическая функции миокарда не изменялись. Однако повышались концентрации НУП в сыворотке крови. По-видимому, повышение содержания NT-proANP и NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов данной группы свидетельствует о возможном возникновении поражения сердечной мышцы, вызванным опухолевым процессом, возникающие на фоне анемического син-

дрома и характеризуется возникновением застойной сердечной недостаточности.

У пациентов второй группы регистрировались неспецифические изменения при проведении ЭКГ, отсутствие изменений систолической функции миокарда, а также диастолической функции при определении ее общепринятыми методами. При этом показатель $V_{(E-Ea)}$, характеризующий начальные проявления диастолической дисфункции, у большинства пациентов регистрировался не выше ОПК, но был достоверно больше, чем у здоровых детей контрольной группы. При этом концентрации NT-proANP не увеличивалась, а концентрация NT-proBNP в сыворотке крови обследуемых пациентов была достоверно выше чем у детей контрольной группы. Следовательно, у пациентов после проведения ПХТ индукции ремиссии развивались Эхо-КГ ранние признаки ДД.

После ПХТ у большинства пациентов третьей группы регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для токсического поражения миокарда, отсутствовали изменения систолической функции сердечной мышцы, однако регистрировались изменения диастолической функции в виде достоверного изменения индекса жесткости и показателя $V_{(E-Ea)}$. При этом концентрация НУП, вырабатываемого в предсердиях, соответствовала нормальным значениям и не превышала таковую у здоровых детей, в то время как концентрация NT-proBNP достоверно увеличивалась как по сравнению со здоровыми обследуемыми, так и детьми первой и второй групп. Таким образом, у большинства пациентов после проведения основного интенсивного курса ПХТ развивалось токсическое поражение миокарда, характеризующееся развитием сочетания ранних признаков Эхо-КГ ДД.

При этом в ходе исследований установлено, что NT-proANP является маркером повреждения миокарда у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений, когда основным патологическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистые осложнения, является гемическая гипоксия вследствие развития анемического синдрома. И, по-видимому, повышение pro-ANP в данном случае развития патологического процесса, является компенсаторным механизмом для преодоления развития сердечных осложнений. В исследованиях [28,29] было показано, что одним из основных механизмов регуляции экспрессии NT-proANP являются транскрипционный фактор HIF-1 (гипоксия индуцирующий фактор). Известно [29], что он является ключевым фактором, вовлеченным в адаптивную реакцию опухоли на клеточную гипоксию. Данный белок регулирует семейство генов, включающее гены VEGF, рецептора урокиназы, тирозин-гидролазы, эндотелина, синтазы оксида азота, эритропоэтина и ряда гликолитических ферментов. Установлено, что при гипоксических условиях HIF-1a накапливается в клетке и в комплексе с HIF-1p воздействует на гипоксия-реакционные элементы, содержащиеся в генах, продукты которых опосредуют ангиогенез, метаболизм глюкозы, клеточную пролиферацию, выживаемость, миграцию и

инвазию клеток. Следовательно, повышение NT-proANP является компенсаторным механизмом для преодоления последствий воздействия гипоксии на миокард. Тем не менее, происходит его быстрое истощение и в дальнейшем в процессе проведения терапии его повышение не наблюдается. По-видимому, в процесс повреждения сердечной мышцы вовлекаются другие механизмы – такие как токсическое действие ПХТ, сопроводительной терапии и другие.

В то же время во всех группах обследуемых детей отмечалось повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, являющегося маркером застойной сердечной недостаточности, свидетельствующим о повышении преднагрузки на сердце, и, соответственно, возможным развитием ремоделирования миокарда, о чем свидетельствует развитие ранних Эхо-КГ признаков ДД.

Выводы

У пациентов с ОЛЛ повышается концентрация НУП в сыворотке крови. При этом pro-ANP является маркером повреждения миокарда у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений, а NT-proBNP свидетельствует о развитии застойной сердечной недостаточности.

К окончанию интенсивной ПХТ у большинства пациентов развиваются ранние Эхо-КГ признаки ДД, характеризующаяся снижением эластичности и повышением ригидности миокарда, проявляющиеся удлинением показателя $V_{(E-Ea)}$. Данные пациенты должны быть выделены в группу для превентивного наблюдения педиатрами и детскими кардиологами с ежеквартальным исследованием систолической и диастолической функции миокарда.

Литература

1. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: оценка прогноза и эффективности лечения // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–47.
2. Бегун И.В. Функциональное состояние сердца у детей со злокачественными заболеваниями на этапах противоопухолевой антрациклинсодержащей химиотерапии / И.В. Бегун, И.И. Папкевич, Р.А. Тарасевич // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 27–34.
3. Ванжула О.Р. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных злокачественными лимфомами у больных в различные сроки после лучевой и химиотерапии: автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб-6, 2008. – 22 с.
4. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиооксаном (дексразоксаном) в онкологической практике // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 119–122.
5. Дурнов Л.А. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей / Л.А. Дурнов, В.И. Курмашов, Л.А. Маконова. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.
6. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 9. – С. 40–45.
7. Зарипова И.В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитостатической химиотерапии: автореф. канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с.
8. Ильин Н.В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 96–101.
9. Кастанаян А.А. Что мы знаем и чего мы не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 304–314.

Теплякова Е.Д., Сависько А.А., Шестопапов А.В., Неласов Н.Ю., Тарасова Н.Е., Пармон С.П.
 РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ
 ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

10. Баллюзек М.Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии / М.Ф. Баллюзек, Т.Н. Гриненко, И.М. Кветной // Клини. медицина. — 2005. — № 11. — С. 4–12.
11. Кочкарева Ю.Б. Роль липопероксидных процессов и кардиотоксическое действие цитостатиков у пациентов с лимфомами: автореф. канд. мед. наук / Ю.Б. Кочкарева. — М., 2007. — 22 с.
12. Масчан М.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / М.А. Масчан, Н.В. Мякова // Вместе против рака. — 2006. — № 1–2. — С. 50–63.
13. Марков Д.Е. Пато- и морфогенез дисметаболической кардиомиопатии при эндотоксикозе: автореф. дис... канд. мед. наук. — Волгоград, 2004. — 22 с.
14. Маякова С.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / С.А. Маякова // Вместе против рака. — 2006. — № 1. — С. 60–63.
15. Новоцадов В.В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В.В. Новоцадов, В.Б. Писарев. — Волгоград: ВолГМУ, 2005. — 240 с.
16. Овчинников А.Г. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 221–236.
17. Осипова О.А. Роль мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью / Осипова О.А. Вахрамеева А.Ю. // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 8. — С. 60–61.
18. Румянцев А.Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 г. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 7–10.
19. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития детской гематологии / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова, В.М. Чернов // Гематология и трансфузиология. — 2008. — Т. 83, № 5. — С. 49–53.
20. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития высоких технологий в детской гематологии и онкологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 7–26.
21. Сависько А.А. Разработка новой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии / А.А. Сависько, А.В. Поморцев, Н.Ю. Неласов и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 2(125). — С. 140–145.
22. Сипров А.В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами — производными 3-оксипиридина: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Саранск, 2009. — 39 с.
23. Тарасевич Р.А. Риск развития кардиальных дисфункций у детей на этапах антрациклинсодержащей терапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 26–30.
24. Тарасевич Р.А. Диастолическая функция левого желудочка сердца у детей с онкогематологическими заболеваниями на этапах антрациклинсодержащей химиотерапии / Р.А. Тарасевич, И.В. Бегун, М.Г. Колядко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 14–18.
25. Феоктистов Р.И. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Р.И. Феоктистов, О.А. Щурова, Ю.Г. Абугова и др. // Онкогематология. — 2010. — № 1. — С. 31–36.
26. Шарошина И.А. Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности / И.А. Шарошина, Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Российский кардиологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 81–86.
27. Шумаков В.И. Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью / В.И. Шумаков, О.П. Шевченко, О.В. Орлова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2006. — № 1. — С. 41–48.
28. Щербатюк О.В. Мозговой натрийуретический пептид — генетический код сердечной недостаточности / О.В. Щербатюк, В.В. Тырсенко, А.Б. Белевтин и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2007. — № 1(17). — С. 95–99.
29. Kim Y. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: Implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis / Y. Kim, A.G. Ma, K. Kitta et al. // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 63, № 2. — P. 368–377.
30. Kremer L.C.M. Anthracycline cardiotoxicity in children / L.C.M. Kremer, H.N. Caron // N Engl J Med. — 2004. — № 351. — P. 120–121.
31. Machackova J. Myofibrillar remodeling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathy / J. Machackova, J. Barta, N.S. Dhalla // Can J Cardiol. — 2006. — Vol. 22, № 11. — P. 953–68.
32. Mair J. Role of Cardiac Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure / J. Mair // Clinical Chemistry. — 2002. — Vol. 48. — P. 977–978.
33. Moe G.W. B-type natriuretic peptide in heart failure / G.W. Moe // Curr. Opin. Cardiol. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 208–214.
34. Ronkainen J.J. Calcium-Calmodulin Kinase II Is the Common Factor in Calcium-Dependent Cardiac Expression and Secretion of A- and B-Type Natriuretic Peptides / J.J. Ronkainen, O. Vuolteenaho, P. Tavi // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148, № 6. — P. 2815–2820.
35. Ronkainen V.P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin / V.P. Ronkainen, J.J. Ronkainen, S.L. Hanninen et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1821–1830.
36. Travis L.B. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease / L.B. Travis, M. Gospodarowicz, R.E. Curtis et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 182–192.
37. Travis L.B. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma / L.B. Travis, D. Hill, G.M. Dores et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 1428–1437.
38. Voutsadakis I.A. Cardiotoxicity of anthracyclines / I.A. Voutsadakis // Haema. — 1998. — Vol. 1, № 4, P. 166–175.
39. Weber M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 843–849.

Контактная информация

Теплякова Е.Д.
 Тел.: +7 (918) 555-20-19
 e-mail: elenetep@rambler.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОК С ТКАНЕВЫМИ ОБЩИМИ МАРКЕРАМИ, УЧАСТВУЮЩИМИ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ, ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНЫМИ АДЕНОМАМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Казаков С.П.¹, Заботина Т.Н.², Кушлинский Н.Е.²

УДК: 616.441.55-092.18:545

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ

² Российский онкологический научный центр им. А.А. Блохина РАМН

Резюме

В статье представлены новые данные по исследованию, методом проточной цитометрии фенотипов клеток, в тканях фолликулярных аденом щитовидной железы, (АЩЖ) общих маркеров CD95, CD95L, p53 (p53^{bright}, p53^{dim}), bcl-2 (bcl-2^{bright}, bcl-2^{dim}), Ki-67, участвующих в регуляции апоптоза и пролиферации, а также экспрессии мембранных и внутриклеточных белков/рецепторов в/на клетках ткани ЩЖ, их диагностическая эффективность.

Ключевые слова: аденома, щитовидная железа, апоптоз, пролиферация, CD95, CD95L, p53, bcl-2, Ki-67.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CELLS WITH HISTIC GENERAL MARKERS INVOLVED IN REGULATION OF APOPTOSIS AND PROLIFERATION, THEIR DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH FOLLICULAR ADENOMA OF THYROID GLAND

Kazakov S.P., Zabolina T.N., Kushlinskiy N.E.

The article presents new data on the study of common markers CD95, CD95L, p53 (p53^{bright}, p53^{dim}), bcl-2 (bcl-2^{bright}, bcl-2^{dim}), Ki-67, that are involved in the regulation of apoptosis and proliferation, and expression of membrane and intracellular proteins / receptors / on the THG tissue cells, their diagnostic efficacy, using the method of cells phenotype flow cytometry in the tissues of follicular thyroid adenomas (ATHG- thyroid gland).

Keywords: adenoma, thyroid gland, apoptosis, proliferation, CD95, CD95L, p53, bcl-2, Ki-67.

Исследованию маркеров апоптоза и пролиферации и их вклада в развитие опухолевого процесса у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями щитовидной железы (ЩЖ) в последние годы уделяют все большее внимание [3, 6, 10, 11, 12]. В то же время отсутствие достаточного количества знаний о процессах blastomagenesis, прежде всего о патогенетических механизмах нарушения апоптоза и пролиферации у больных с онкологическими заболеваниями ЩЖ, сдерживает развитие высокоинформативных методов диагностики и мониторинга за лечением этих нозологий [4, 5, 7, 13, 14]. До сих пор у врачей-онкологов, врачей-патоморфологов, иммунологов возникают трудности с диагностикой разных форм новообразований ЩЖ, поэтому большое количество исследований посвящено этому вопросу [1, 15].

Было проведено исследование у 31 больных фолликулярными аденомами ЩЖ (АЩЖ), подтвержденными морфологически. Среди больных было 25 (80,65%) женщины и 6 (19,35%) мужчин (средний возраст 57±14 лет).

Образцы тканей ЩЖ забирались во время операции с последующим приготовлением суспензии клеток общепринятыми методами (0,25% раствор трипсина и ЭДТА 1 ммоль в ФСБ), доведением до конечной концентрации

1–2 10⁶ клеток в мкл и окрашиванием мембранных и внутриклеточных рецепторов (белков) моноклональными антителами фирмы «CALTAG» (Австрия): Bcl-2-FITS, CD95-PE-Cy5, CD95L-PE-Cy5 и фирм «DAKO» (Дания) и «BD» (США) – p53-FITS, Ki-67-PE. Полученную су-

спензию анализировали в трехцветных протоколах на проточном цитофлуориметре COULTER EPICS XL-MCL фирмы «Beckman Coulter» (США) с подсчетом не менее 100 000 событий в зоне гейтирования (12 000 клеток). Полученные цифровые данные в виде файлов (LMD) анализировались в специальной аналитической программе CXP ver.2.2 со снятием результатов проведенных исследований. Определяли относительное количество клеток с общими маркерами CD95, CD95L, p53 (p53^{bright}, p53^{dim}), bcl-2 (bcl-2^{bright}, bcl-2^{dim}), Ki-67, а также плотность экспрессии мембранных (внутриклеточных) рецепторов (белков) в этих клетках. Плотность экспрессии мембранных (внутриклеточных) рецепторов (белков) оценивали в условных единицах по средней интенсивности свечения флуоресценции (MFI), пропорциональной номеру канала, измеренного в логарифмическом режиме.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов по Манну – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05. Для расчета диагностической эффективности (величины порогового значения, показателей чувствительности, специфичности) применяли ROC-анализ.

Были исследованы образцы тканей фолликулярных аденом ЩЖ в целях сравнительного анализа общих маркеров, регулирующих апоптоз и пролиферацию, и их оценке их диагностической эффективности.

При анализе белков, регулирующих апоптоз и пролиферацию, выявлено, что в 19,35% наблюдений определяется иной фенотип аденомы, обозначенный

нами как аденома II типа. Основным фенотипическим отличительным признаком аденомы II типа было наличие большого количества клеток в тканях ЩЖ, экспрессирующих маркер FAS-L (CD95L).

Результаты сравнительного исследования общих маркеров, регулирующих апоптоз и пролиферацию в тканях ЩЖ у больных с разными вариантами АЩЖ, представлены в табл. 1.

Изучены показатели количества CD95-клеток в тканях ЩЖ с разными вариантами доброкачественных новообразований (аденом) ЩЖ. Большое количество CD95-клеток выявлено у пациентов с аденомами II типа ($3,22 \pm 1,08\%$), минимальное – у больных с основным видом АЩЖ ($2,17 \pm 1,68\%$).

Анализ количества CD95L-клеток, содержащихся в суспензии, приготовленной из АЩЖ, показал, что число CD178+ -клеток было очень высоким (рис. 1) у больных аденомой II типа и составило $54,54 \pm 12,84\%$, статистически достоверно отличаясь ($p=0,002$) от этого показателя у больных аденомой I типа, где этот показатель был равен $5,96 \pm 2,15\%$. Показатель плотности распределения рецептора CD95L имел тенденцию к 3-кратному снижению в аденомах II типа ($3,82 \pm 0,46$), а в группе пациентов с основным типом АЩЖ это значение было равно $9,86 \pm 5,69$. В дифференциальной диагностике аденом разных типов нами предлагается использовать показатель количества CD95L-клеток более $28,76\%$, превышение значения которого свидетельствовало о наличии АЩЖ II типа при

диагностической эффективности $99,9\%$ по параметрам чувствительности, специфичности и точности.

В диагностике аденом разных типов могли помочь и показатели количества клеток с белком p53 и плотности распределения белка p53 в исследуемой группе p53-положительных клеток. Значимыми оказались показатели количества p53-клеток, которые были наиболее высокими ($93,74 \pm 4,98\%$) в аденомах II типа, достоверно отличаясь ($p=0,002$) от этого показателя в аденомах I типа ($64,72 \pm 15,2\%$). Значение плотности экспрессии белка p53 в этой группе клеток было наибольшим ($13,56 \pm 3,08$) в аденомах

II типа, статистически отличаясь ($p=0,002$) от этого показателя ($4,79 \pm 2,09$) в аденомах I типа. В дифференциальной диагностике АЩЖ разных типов достаточно высока вероятность выявления АЩЖ II типа при показателях количества p53-клеток более $88,82\%$ и значении плотности экспрессии p53-белка более $11,02$ (чувствительность и специфичность метода составляли $99,9\%$).

Наибольшее количество p53^{dim}-клеток отмечено в аденомах I типа – $38,73 \pm 16,22\%$, в аденомах II типа – $8,5 \pm 2,67\%$ ($p=0,002$) (рис. 1). Плотность распределения белка p53 в p53^{dim}-положительных клетках изучаемых групп больных была достоверно большей в аденомах II типа ($1,77 \pm 0,07$), статистически достоверно отличаясь ($p=0,005$) от значения этого же показателя ($1,55 \pm 0,08$) в аденомах I типа.

В диагностике АЩЖ разных типов с высокими показателями чувствительности и специфичности метода $99,9\%$ можно также использовать значение количества p53^{dim}-клеток менее $11,91\%$, а также величину плотности p53-белка в p53^{dim}-положительных клетках более $1,68$ при чувствительности метода $99,9\%$, специфичности $93,7\%$ и точности метода $96,8\%$, которые следует считать критическими значениями при выявлении АЩЖ II типа.

Подобные достоверные различия ($p=0,002$) выявлены и при сравнении количества p53^{bright}-клеток (см. рис. 1), которое было значительно повышено у больных с аденомой II типа ($83,25 \pm 9,8\%$), в то время как у больных с аденомой I типа было намного ниже ($21,82 \pm 19,84\%$). Обнаружены также статистически значимые различия ($p=0,011$) в величинах плотностей распределения белка p53 в p53^{bright}-клетках у больных с аденомой I типа ($10,93 \pm 2,21$) в сравнении с аденомами II типа ($14,84 \pm 1,34$).

Обнаружение количества p53^{bright}-клеток при значениях более $75,21\%$ и величине плотности экспрессии белка p53 в p53^{bright}-положительных клетках более $12,8$ позволило предполагать наличие АЩЖ II типа. При этом чувствительность данных методов составила $99,9\%$, специфичность – $99,9$ и $81,2\%$, а точность метода – $99,9$ и $82,8\%$ соответственно.

Выявлено статистически значимое ($p=0,002$) более чем 40-кратное повышение количества клеток, экспрессирующих маркер Ki-67 (рис. 2), в группе пациентов с аденомой II типа – до $60,12 \pm 18,1\%$ по сравнению с аде-

Табл. 1. Общие показатели клеток, содержащих белки, участвующие в регуляции апоптоза и пролиферации в тканях аденом щитовидной железы

Показатель	Группы пациентов	
	I (с аденомами I типа) n=25	II (с аденомами II типа) n=6
Количество клеток CD95, %	$2,17 \pm 1,68$	$3,22 \pm 1,08$
Плотность рецепторов CD95	$10,17 \pm 5,85$	$7,36 \pm 2,92$
Количество клеток CD95L, %	$5,96 \pm 2,15$	$54,54 \pm 12,84^*$
Плотность рецепторов CD95L	$9,86 \pm 5,69$	$3,82 \pm 0,46$
Общее количество клеток p53, %	$64,72 \pm 15,2$	$93,74 \pm 4,98^*$
Плотность белка p53 (общая)	$4,79 \pm 2,09$	$13,56 \pm 3,08^*$
Количество клеток p53 ^{dim} , %	$38,73 \pm 16,22$	$8,5 \pm 2,67^*$
Плотность белка p53 ^{dim}	$1,55 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,07^*$
Количество клеток p53 ^{bright} , %	$21,82 \pm 19,84$	$83,25 \pm 9,8^*$
Плотность белка p53 ^{bright}	$10,93 \pm 2,21$	$14,84 \pm 1,34^*$
Количество клеток Ki-67, %	$1,45 \pm 0,77$	$60,12 \pm 18,1^*$
Плотность белка Ki-67	$3,26 \pm 3,68$	$4,83 \pm 0,73$
Общее количество клеток bcl-2, %	$71,47 \pm 10,36$	$95,47 \pm 4,2^*$
Плотность белка bcl-2 (общая)	$4,51 \pm 1,65$	$16,22 \pm 2,23^*$
Количество клеток bcl-2 ^{dim} , %	$48,47 \pm 12,83$	$5,24 \pm 3,32^*$
Плотность белка bcl-2 ^{dim}	$1,51 \pm 0,1$	$1,73 \pm 0,06^*$
Количество клеток bcl-2 ^{bright} , %	$18,12 \pm 15,29$	$89,85 \pm 8,44^*$
Плотность белка bcl-2 ^{bright}	$13,66 \pm 2,79$	$16,67 \pm 0,93$

Примечание: * – Статистическая достоверность между группами II и I ($p < 0,05$).

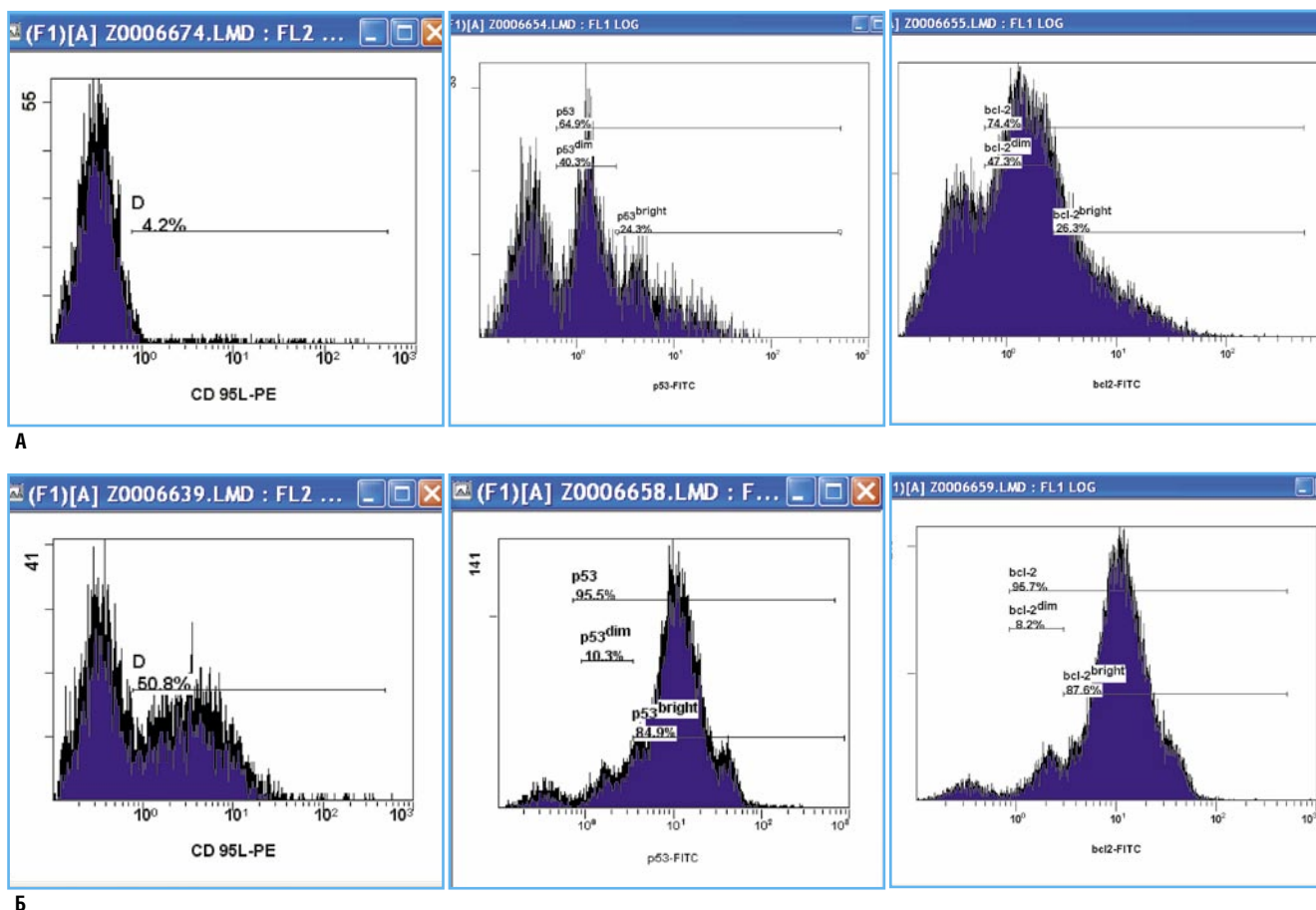


Рис. 1. Гистограммы общего количества клеток с маркерами, регулирующими апоптоз CD95L, p53, p53^{dim}, p53^{bright}, bcl-2, bcl-2^{dim}, bcl-2^{bright} у больных с разными типами аденомы щитовидной железы: А – аденома I типа; Б – аденома II типа

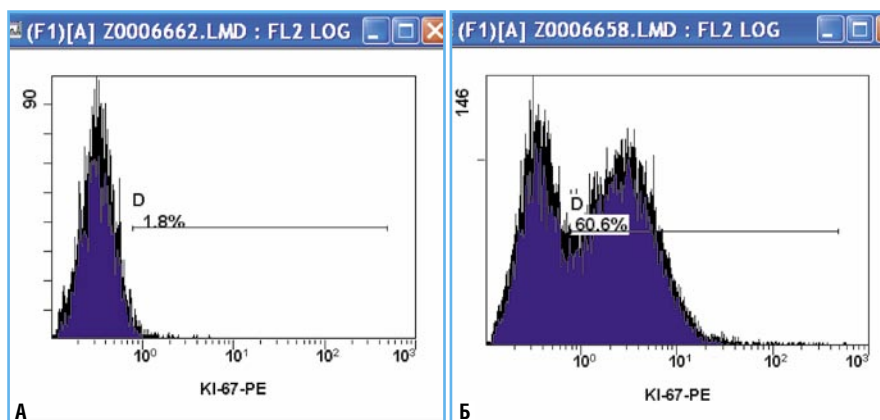


Рис. 2. Гистограммы общего количества клеток с маркером, регулирующим пролиферацию (Ki-67), у больных аденомами I (А) и II (Б) типа щитовидной железы

номой I типа, где этот показатель составил $1,45 \pm 0,77\%$. При этом если показатель превышал $26,35\%$ для значений количества Ki-67-клеток, то имело место АЩЖ II типа с показателями диагностической информативности метода $99,9\%$. Высокий показатель плотности распределения белка Ki-67 обнаружен в аденомах II типа ($4,83 \pm 0,73$) против $3,26 \pm 3,68$ в аденомах I типа без достоверно значимых различий. Число bcl-2-клеток в аденомах II типа было

значительно достоверно выше ($p=0,002$) ($95,47 \pm 4,2\%$) по сравнению с аденомами I типа ($71,47 \pm 10,36\%$). Обнаружены статистически значимые различия ($p=0,002$) по величинам плотности распределения белка bcl-2 в bcl-2-позитивных клетках между аденомами II типа ($16,22 \pm 2,23$) и I типа ($4,51 \pm 1,65$). Диагностическая эффективность показателей количества bcl-2-клеток и плотности его (bcl-2-белка) распределения достаточно

высока и составила по чувствительности и специфичности методов 99,9%. Показатель количества bcl-2-клеток более 88,28% и величина плотности распределения белка bcl-2 более 11,64 считались критическими значениями, которые с высокой достоверностью позволяют выявить АЩЖ II типа.

Показатели количества bcl-2^{dim}-клеток (см. рис. 1) также достоверно ($p=0,002$) повышены ($48,47 \pm 12,83\%$) в аденомах I типа и значительно снижены в аденомах II типа ($5,24 \pm 3,32\%$). Величина плотности распределения bcl-2-белка в исследуемой группе bcl-2^{dim}-клеток была повышена в аденомах II типа и составила $1,73 \pm 0,06$, достоверно отличаясь ($p=0,006$) от этого показателя при аденомах II типа, где он был достоверно ниже и составил $1,51 \pm 0,1$. Высокую дифференциально-диагностическую эффективность, достигающую по показателям чувствительности 99,9%, специфичности 99,9 и 93,7% и точности метода 99,9 и 96,8%, выявили значения количества bcl-2^{dim}-клеток и плотность распределения bcl-2-белка на этих клетках. Так, значения количества bcl-2^{dim}-клеток менее 17,43% и показателя плотности экспрессии белка bcl-2 на bcl-2^{dim}-клетках более 1,65 подтверждали наличие АЩЖ II типа.

Иная динамика отмечена при сравнительном анализе показателей количества bcl-2^{bright}-клеток в группах сравнения (см. рис. 1). Количество bcl-2^{bright}-клеток было значительно достоверно ($p=0,002$) выше в аденомах II типа ($89,85 \pm 8,44\%$), чем в аденомах I типа ($18,12 \pm 15,29\%$). Дополнительным диагностическим критерием с высокой эффективностью в 99,9% может использоваться этот показатель (количества bcl-2^{bright}-клеток), при значении более 63,33% которого выявляли аденому II типа.

Согласно литературным данным [2, 8, 9], повышенная экспрессия на опухолевых клетках FAS-L, во-первых, создает условия для избегания опухолевыми клетками цитотоксического действия Т-лимфоцитов (CD8+-лимфоцитов) и натуральных киллерных клеток, а также индукции в них процесса апоптоза, что создает брешь в Т-клеточном репертуаре, убивая любые активные Т-хелперы, в том числе способные распознать опухолевые антигены. Во-вторых, экспрессия FAS-L на опухолевых клетках за счет дефектов в путях апоптозной сигнальной трансдукции блокирует аутокринный путь апоптоза между опухолевыми клетками. В-третьих, повышенная экспрессия FAS-L может быть основным способом мигрирующих опухолевых клеток расчистить себе путь от нормальных клеток, отправляя их в апоптоз в процессе инвазии и метастазирования.

Повышенная экспрессия FAS-L в АЩЖ может служить фактором плохого прогноза опухоли с возможным ее быстрым ростом и способностью трансформироваться в злокачественную опухоль. Поэтому выделение АЩЖ с повышенной экспрессией FAS-L в отдельную группу и изучение фенотипа этих новообразований представляет определенную научную, практическую и прогностическую значимость.

Сравнительный анализ разных типов АЩЖ выявил повышение почти в 10 раз количества клеток в изучаемой нами суспензии ткани ЩЖ с маркером CD95L в АЩЖ II типа по сравнению с АЩЖ I типа. Также отмечено 3-кратное снижение плотности экспрессии CD95L-рецепторов в CD95L-положительных клетках в группе аденом II типа.

Выявленное значительное повышение количества FAS-L в аденомах II типа может быть плохим прогностическим признаком при проведении химиотерапии, так как считается, что в некоторых типах опухолевых клеток цитостатики индуцируют апоптоз, усиливая экспрессию лигандов и рецепторов семейства TNF. Следовательно, изначально повышенное количество CD95L-положительных клеток в аденомах II типа на фоне химиотерапии может приводить к еще большей концентрации FAS-L на изначально резистентных к сигналам рецепторов смерти аденоматозных клетках, содержащих химиорезистентный невосприимчивый фенотип [2].

В АЩЖ II типа выявлено резкое повышение почти до максимального уровня количества клеток, содержащих белок p53, а также 3-кратное увеличение плотности экспрессии этого белка в p53-позитивных клетках. Исследованиями структуры повышенного содержания p53-положительных клеток доказано, что такое увеличение связано как с 4-кратным ростом субпопуляции p53^{bright}-клеток, так и с повышенной экспрессией белка p53 в p53^{bright}-позитивных клетках на фоне характерного снижения выработки этого белка в p53^{dim}-положительных клетках.

Аналогичные изменения обнаружены при исследовании количества клеток с ингибирующим апоптоз белком bcl-2 в аденомах II типа. Отмечено повышенное количество клеток с белком bcl-2, почти 4-кратное увеличение экспрессии этого белка на bcl-2-позитивных клетках прежде всего за счет увеличенного содержания количества bcl-2^{bright}-клеток и повышенной экспрессии bcl-2 белка в bcl-2^{bright}-позитивных клетках на фоне снижения количества bcl-2^{dim}-клеток.

Для АЩЖ II типа характерна повышенная пролиферативная активность суспензии исследуемых клеток по всей ткани аденомы, что подтверждается значительным 40-кратным увеличением количества клеток с внутриклеточным пролиферативным белком Ki-67 и незначительным повышением плотности экспрессии этого белка в Ki-67-позитивных клетках. Такое сочетание значительного повышения количества Ki-67-позитивных клеток с почти 2-кратным повышением плотности распределения этого маркера по Ki-67-позитивным клеткам, нехарактерное для злокачественных и доброкачественных новообразований ЩЖ, которые в основном отличаются невысокой и сниженной пролиферацией, может быть начальным этапом трансформации доброкачественного процесса в злокачественный, например в фолликулярный РЩЖ, обладающий сходными фенотипическими особенностями. Именно поэтому для аденом II типа может

быть характерен неблагоприятный прогноз развития за счет использования механизмов повышенного роста в измененных аденоматозных клетках и выраженной апоптозной агрессивности, что требует ее систематического динамического наблюдения.

Согласно литературным данным морфологическая граница между фолликулярной аденомой и карциномой ЩЖ нечеткая и возможно выявленная аденома II типа является карциномой ЩЖ. Нами не проводилось сравнительных исследований карцином и выявленных нами аденом II типа в связи с трудностями дополнительных морфологических исследований, однако данное исследование было бы достаточно интересным и позволило бы охарактеризовать выявленную нами аденому II типа.

Так же изучены диагностическая информативность и пороговые значения показателей маркеров, регулирующих апоптоз и пролиферацию, в дифференциальной диагностике аденом I и II типов. Выявлены критические значения по всем исследуемым параметрам белков, регулирующих апоптоз и пролиферацию, с очень хорошими и отличными параметрами диагностической эффективности значений количеств клеток ЩЖ и большинства показателей плотности распределения рецепторов и белков в/на клетках ЩЖ. Среди них отметим лишь группы клеток общих тканевых маркеров, регулирующих апоптоз и пролиферацию, с отличными показателями диагностической эффективности: CD95L, p53, p53^{dim}, p53^{bright}, Ki-67, bcl-2, bcl-2^{dim}, bcl-2^{bright}.

Вывод. В процессе исследования выявлено два типа АЩЖ, различающихся по фенотипу. Основным отличием от основной группы доброкачественных опухолей (аденомы I типа) аденом II типа явилось наличие повышенного количества клеток с мембранным рецептором FAS-L. По данным настоящего исследования, частота выявления аденом II типа составила около 19,35%.

Для врачей клиницистов (хирургов, онкологов, эндокринологов) важным является знание и умение использовать маркеры апоптоза и пролиферации в дополнительной диагностике аденом щитовидной железы, а при выявлении аденом II типа более внимательное наблюдение за этими пациентами и при неблагоприятном прогнозе, перерождении доброкачественного процесса в злокачественный выполнение оперативного вмешательства по показаниям.

Результаты исследования показывают, что необходимо совместно с морфологами более подробно изучить выявленную нами аденому II типа ЩЖ и провести более глубокий морфологический анализ на предмет выявления карцином ЩЖ или иного типа фолликулярной аденомы.

Представленные результаты по изучению фенотипа АЩЖ II типа и более подробного морфологического их изучения могут быть полезны при разработке новых препаратов для таргетной терапии, но с иными механизмами запуска в этих опухолевых клетках процессов апоптоза.

Литература

1. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 568 с.
2. Князкин И.В., Цыган В.Н. Апоптоз в онкоурологии. СПб: Наука, 2007. 240 с.
3. Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н. Современные возможности клинической биохимии в онкологии. Последние факты и новые концепции // Клин. лаб. диагн. — 2000. № 9. — С. 3–5.
4. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопр. онкол. — 2000. Т. 46, № 2. — С. 121–128.
5. Марченко И.А. Исследование диагностической значимости теломеразы и других маркеров злокачественной трансформации при новообразованиях щитовидной железы человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., — 2009. 24 с.
6. Соколова О.В. Дифференциально-диагностические критерии фолликулярных опухолей щитовидной железы разной степени злокачественности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, — 2009. 22 с.
7. Соколова О.В. Особенности экспрессии галектина-3 в фолликулярных опухолях щитовидной железы разной степени злокачественности // Современные проблемы клинической цитоморфологии: Тез. всерос. конф. с межд. участ., науч. чтения, посвящ. памяти чл.-корр. РАМН, з.д.н. РФ проф. О.К. Хмельницкого и 25-летию курса цитол. каф. патол. анат. СПб: МАПО, — 2007. — С. 104–105.
8. Цыган В.Н. Актуальные проблемы иммунологии. СПб: Гуманистика, 2004. 47 с.
9. Basolo F., Fiore L., Baldanzi A. et al. Suppression of Fas expression and down-regulation of Fas ligand in highly aggressive human thyroid carcinoma // Lab. Invest. — 2000. Vol. 80, N 9. — P. 1413–1419.
10. Erdogan M., Karadeniz M., Berdeli A. et al. Fas/Fas ligand gene polymorphism in patients with papillary thyroid cancer in the Turkish population // J. Endocrinol. Invest. — 2007. Vol. 30, N 5. — P. 411–416.
11. Kołomecki K., Maciaszczyk P., Stepień H. et al. Evaluation of p53 and soluble Fas ligand (sFas-L) serum level concentration as indicators of apoptosis in serum of patients with benign and malignant primary follicular thyroid tumors // Endokrynol. Pol. — 2006. Vol. 57, N 4. — P. 320–325.
12. Mitsiades C.S., Poulaki V., Fanourakis G. Fas signaling in thyroid carcinomas is diverted from apoptosis to proliferation // Clin. Cancer Res. — 2006. Vol. 12, N 12. — P. 3705–3712.
13. Rzeszutko M., Rzeszutko W., Dziegiel P. et al. Expression of FAS/APO 1/CD 95 in thyroid tumors // Folia Histochem. Cytobiol. — 2007. Vol. 45, N 2. — P. 87–91.
14. Segev D.L., Umbricht C., Zeiger M.A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer // Surg. Oncol. — 2003. Vol. 12, N 2. — P. 69–90.
15. Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2006. Vol. 130, N 7. — P. 984–988.

Контактная информация

Казаков Сергей Петрович
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ
105229, г. Москва, Госпитальная пл. д. 3
Тел.: +7 (499) 263-08-39
e-mail: gvkkg.300@mail.ru

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Глоба Е.И., Земляной А.Б., Баткаев Э.А.

Кафедра клинической микологии и дерматовенерологии ФПКМР РУДН г. Москвы

Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минсздравсоцразвития РФ

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.379-008.64:616-002.3/.4:616.992.282

Резюме

Опрошено 106 хирургов из 7 регионов России с целью определения уровня знаний о микотической инфекции стоп у больных с синдромом диабетической стопы (СДС). Выявлено, что специалисты владеют недостаточными знаниями диагностики микотической инфекции. Предлагаемые варианты лечения не соответствуют отечественному стандарту лечения микотической инфекции. В команду лечения больных с СД стопы должен быть включен дерматолог при наличии клиники микотической инфекции стоп.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, микотическая инфекция стоп.

FEATURES OF MYCOTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Globo E.I., Zemlyanoy A.B., Batkayev E.A.

Surveyed 106 surgeons from seven regions of Russia to determine the level of knowledge of mycotic foot infection in patients with diabetic foot syndrome. It was revealed that surgeons possess inadequate knowledge of diagnostics mycotic infection. The treatment options do not meet the domestic standard treatment mycotic infection. If a case of clinic mycotic foot infection a dermatologist is to be included to the team of treating patients with diabetic foot syndrome.

Keywords: diabetic foot syndrome, mycotic infection of the feet.

Одной из самых распространенных эндокринных патологий является сахарный диабет (СД). В России в 2000 году было зарегистрировано более 2,07 млн больных СД, а к 2025 году ожидается 4,51 млн больных, т.е. в 2,18 раз больше, чем в 2000 году. Увеличивается и количество поздних осложнений СД. Одним из осложнений СД, которое приводит к ранней инвалидизации и смертности больных, является СДС. Ампутации нижних конечностей – наиболее тяжелые исходы СДС. Микотическая инфекция оказывает значительное влияние на характер течения синдрома диабетической стопы и эффективность проводимого лечения. Терапия микозов у больных СД остаётся актуальной проблемой, несмотря на достижение последних десятилетий в лечении и профилактики грибковых инфекций [1]. Встречаемость микозов в данной группе больных составляет от 20% до 60% [2]. Факторами риска распространения грибковой инфекции у больных СД являются: пожилой возраст, ожирение, нарушение периферического кровообращения, полинейропатия, деформация стоп [2].

Микозы у больных СД способствуют развитию вторичных инфекций, что нередко приводит к серьезным язвенно-некротическим осложнениям, которые часто характеризуются полимикробным пейзажем, включая ассоциации бактерий и грибов [3].

Грибковая инфекция ногтей способствует увеличению количества микроорганизмов на коже стоп по сравнению с другими зонами в 2 раза, что может являться причиной развития тяжелого инфекционного процесса, вплоть до остеомиелита [3]. У больных с микозами стоп в 48,7% случаев возникают вторичные бактериальные инфекции.

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, следует, что в струк-

туре всех ампутаций нижних конечностей не травматического характера больные СД составляют 50–75% [4]. Это определяет необходимость точной диагностики, выбора адекватного лечения в каждом случае развития трофических и инфекционных поражений кожи нижних конечностей.

Высокий уровень заболеваемости микозами больных СДС, достоверное влияние микотической инфекции на прогрессирование гнойно-некротических осложнений, а также частые неудачи проводимого лечения, обуславливают актуальность дальнейшего изучения этой проблемы.

В России доля ампутаций и смертности высока, в основном, по причине плохой информированности, как самих больных, так и специалистов в области лечения такого осложнения диабета, как СДС.

В связи с этим нами проведена работа с целью, изучить особенности диагностики и лечения пациентов с микотической инфекцией диабетической стопы врачами – хирургами.

Материалы и методы

В течение трех с половиной месяцев с 15 января по 1 апреля 2011 г. было проведено анонимное добровольное анкетирование 106 хирургов поликлиник и стационаров семи регионов России (Новосибирск, Новосибирская область, Воронеж, Воронежская область, Тула, Тульская область, Москва). Каждому специалисту предлагалось заполнить специально разработанную анкету. Анкета включала 15 вопросов: стаж и место работы, наличие обучения лечения больных с СДС, об осмотре стоп, о наличии связи микотической инфекции и СДС, о тактике диагностики и лечения микотической инфекции у больных СД.

При анкетировании можно было отметить любое количество пунктов, которое врач считал правильным.

Результаты

1. Характеристика врачей, ответивших на вопросы анкеты.

При анализе результатов опроса о стаже врачебной деятельности определено, что стаж работы до 5 лет имелся только у 27 (25,47%) опрошенных хирургов, от 5–10 лет у 18 (16,98%), 10–20 лет у 24 хирургов (22,6%), более 20 лет у 37 человек (34,9%).

Таким образом, в опросе приняли участие 61 хирург со стажем работы более 10 лет, обладающих достаточным опытом врачебной деятельности.

При заполнении анкеты врачи отвечали на вопрос: проходили ли они обучение лечению пациентов с СДС? Из числа ответивших хирургов, только 27 (25,47%) проходили целенаправленное обучение.

Таким образом, большинство хирургов не проходили целенаправленного обучения диагностике и лечению этой категории пациентов. Следовательно, при ведении этих больных принятие решения основывали на личных представлениях об этой проблеме.

2. Опрос об этиологии микотической инфекции у больных СДС.

Вопрос о сроках возникновения микотической инфекции и/или СДС (у больных СД с продолжительностью заболевания более 10 лет) разделил опрошенных примерно на равные половины. Пятьдесят шесть (52,8%) хирургов ответили, что микотическая инфекция возникает раньше, чем СДС у больных СД.

По данным литературы, СДС возникает у 10–15% больных СД, а микотическая инфекция в 30–50% случаев [4]. Таким образом, у больных СД имеются существенно больший риск развития микотической инфекции, чем СДС.

Следует отметить, что большинство специалистов 95 (89,6%) считают, что микотическое поражение стоп имеет существенное значение в формировании или прогрессирование СДС. Также как и в процессе формирования язв 86 (81,1%) человек,

Несмотря на значимость микотической инфекции в развитии СДС, по мнению хирургов, только половина опрошенных имели представление о наиболее часто встречаемых патогенных формах грибковой инфекции кожи у больных СДС, называя ведущими возбудителями микоза кожи стоп дерматофитов – 53 (50%). Двадцать девять (27,35%) хирургов вообще не знают, какие инфекционные агенты вызывают грибковое поражение кожи стоп.

О причинах грибковой инфекции ногтевых пластин не знают 36 (33,9%) хирургов, и только 33 (31,1%) человека считают, что это дерматофиты. Двадцать (18,86%) хирургов отмечают, что это дрожжеподобные грибы.

В результате многочисленных исследований было установлено, что поражение кожи и ногтевых пластинок

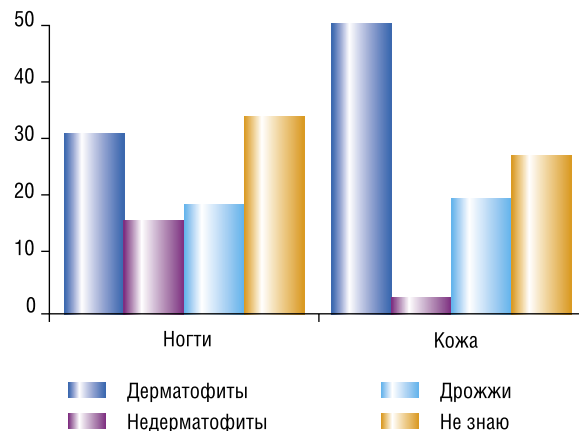


Рис. 1. Результат опроса о возбудителях микозов стоп

стоп при СД обусловлено, как и в основной популяции, тремя группами грибов: дерматомицетами, дрожжеподобными и плесневыми грибами [5]. Многие авторы считают, что дерматомицеты являются основным этиологическими возбудителями микозов стоп у больных СД. [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Дерматомикозы могут в значительной степени способствовать развитию язвенных и гнойно-некротических поражений у больных СДС. [6].

Таким образом, с одной стороны у хирургов, участвовавших в опросе, имеется представление о существенной роли микотической инфекции у больных СДС, с другой – отсутствуют знания о самой структуре микотической инфекции. Это подчеркивает необходимость специальной подготовки хирургов с отдельным изучением одного из наиболее значимых инфекционных факторов поражения у больных СДС.

3. Опрос о диагностике и лечении микотической инфекции у больных СДС.

Возникающие на фоне микоза стоп микротрещины и эрозии являются «входными воротами» для бактериальной инфекции приводят к воспалению глубоких тканей. [6, 13]. В эти дефекты кожи попадают грибы и бактерии, насыщенность которыми в подногтевых пространствах в 2 раза выше, чем на других участках кожи.

Нами выявлено, что на фоне микотической инфекции часто встречается микрофлора язв с устойчивостью к наиболее применяемым антибактериальным препаратам. В совокупности это определяет высокую значимость диагностики и лечения микозов стоп у больных с СДС.

В связи с этим был задан вопрос, зависит ли заживление трофической язвы от лечения микоза стоп? Семьдесят девять (74,5%) хирургов ответили – да, зависит.

Несмотря на понимание значимости микотической инфекции у больных СД и при отсутствии соответствующей подготовки, тем не менее, большинство хирургов 65 (61,3%) при обнаружении у пациентов измененных ногтевых пластин стоп назначают лечение самостоятельно, а не направляют на консультацию к специалисту – дерматовенерологу.

Вызывает удовлетворение тот факт, что 103 (97,16%) хирургов считают необходимым обращать внимание на состояние ногтевых пластин и кожи стоп пациентов в ходе осмотра у больных с СДС. Так же, большинство хирургов правильно оценивают клинические проявления микотической инфекции – 75 (70,75%), принимая во внимание состояние ногтевых пластин и кожи стоп. Наиболее частыми проявлениями микотической инфекции стоп являются: изменение цвета ногтевых пластин, их тусклость, появление пятен и полос, утолщение и ломкость ногтей, появление высыпаний на коже стоп, сопровождающиеся зудом, гиперемия, мацерация, шелушение различной степени выраженности. Меньшая часть 27 (25,47%) хирургов ориентируются только на изменения ногтевых пластин.

На вопрос, какой, или какие из перечисленных методов является наиболее эффективными для диагностики микозов стоп, ответили 41 человек, 17 (41,46%) из них выбрало микроскопический метод, 9 (21,95%) – культуральный, 1 (2,4%) хирург отметил ПЦР метод, 2 (4,78%) – гистологический, 6 (14,6%) – мазки-отпечатки, и столько же человек не знают.

Пациенты с СД и с факторами риска развития СДС, должны обязательно осматриваться дерматовенерологом для выявления грибкового поражения ногтевых пластин и кожи стоп, что не считают необходимым делать хирурги.

Диагноз грибковой инфекции стоп должен быть поставлен с подтверждением: микологического и культурального исследования, поскольку изменения ногтевых пластин и кожи у больных СД могут быть связаны с нарушением кровотока и нервной трофики.

После определения клиники и оценки диагностики микотической инфекции был задан вопрос о противогрибковой терапии. В этом аспекте опрос показал, что хирурги наиболее часто применяют, флуконазол (55 (51,88%)), низорал (19 (17,9%)), нистатин (14 (13,2%)). Одиннадцать (10,37%) хирургов не знают, что вообще необходимо назначать.

С целью местного лечения 40 (37,7%) хирургов рекомендуют мазь с флуконазол, 27 (25,4%) – мазь с низоралом, 12 (11,3%) – нистатиновую мазь.

В настоящее время имеется несколько групп антимикотических препаратов системного действия, которые различаются по своему химическому строению, по характеру (специфические, неспецифические) и типу действия (фунгицидные, фунгистатические) на грибковую клетку, по широте спектра действия. Системные противогрибковые препараты действуют на цитоплазматические мембраны клеточных стенок грибов. Цель их воздействия – эргостерол, необходимый для размножения грибковой клетки. В зависимости от механизма действия препарата, ингибирование синтеза эргостерола происходит на разных уровнях формирования клеточной стенки. При назначении антимикотиков необходимо учитывать спектр и тип их действия, биодоступность, эффективность, по-

бочные эффекты, и возможность взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Наиболее часто для лечения микозов стоп применяются высокоэффективные системные антимикотические препараты: итраконазол, тербинафин, флуконазол.

Итраконазол – препарат с широким спектром противогрибковой активности. Оказывает фунгицидный эффект на дерматофиты, дрожжевые, плесневые грибы.

Клиническая эффективность монотерапии итраконазолом ониомикозов стоп и кистей на 12-м месяце наблюдения от начала лечения по методике пульс-терапии, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет в среднем 74–93%, микологическая эффективность – 76–96%, частота рецидивов – 7–12%. При этом имеют значение площадь поражения ногтя и степень выраженности подногтевого гиперкератоза.

Высокая биодоступность и концентрация в тканях по сравнению с низкой концентрацией в плазме, незначительная экскреция почками, что важно для больных СД. Возможность применения итраконазола для лечения микозов стоп у больных СД изучалась в ряде исследований. Учитывая тот факт, что препарат может ингибировать метаболизм действующего вещества путем связывания CYP 3A4 (цитохрома Р-450), возникает вопрос о том, не влияет ли итраконазол на эффективность противодиабетических препаратов. Клиническое исследование выявило, что у большинства больных, получавших лечение, была хорошая переносимость препарата. Не было отмечено лекарственного взаимодействия между итраконазолом, инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (гликлазид, глибенкламид, глипизид, метформин), метаболизирующимися путем связывания CYP 3A4 [14].

Тербинафин – оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие. Путем экскреции сальными железами попадает в роговой слой, а также путем пассивной диффузии. Препарат сохраняет свою активность, накапливаясь в придатках кожи в течение 6 – 9 месяцев после окончания приема. Наибольшей активностью тербинафин обладает в отношении грибов – дерматофитов. На дрожжеподобные и плесневые грибы действует в меньшей степени. Метаболизм тербинафина не связан с цитохромом Р-450, поэтому препарат не оказывает негативного влияния на состояние метаболического контроля при нарушении углеводного обмена, и не влияет на активность других препаратов [14].

Флуконазол – это системный антимикотик, являющийся селективным ингибитором синтеза стеролов в клетках грибов. В коже и ногтях создаются высокие концентрации благодаря высокой гидрофильности препарата, которые позволяют ему быстро проникать в ногтевую пластину через ложе ногтя. Флуконазол кератофил и выводится из рогового слоя медленнее, чем из плазмы, что позволяет назначать его по интермиттирующей схеме один раз в неделю. При совместном применении с препаратами сульфонилмочевины, Флуконазол может

удлинять их период полувыведения из сыворотки, тем самым, оказывая незначительный сахароснижающий эффект. Препарат характеризует высокий профиль безопасности, хорошо переносится больными, побочные эффекты снижаются редко [15]. Однако в последнее время отмечается устойчивость грибов рода *Candida* spp. к Флуконазолу. Это объясняется тем, что зачастую препарат назначается необоснованно (не имея соответствующих результатов исследования на грибы), одновременно с антибактериальной терапией в недостаточной дозировке. Следовательно, перед назначением Флуконазола необходимо определять спектр чувствительности грибов к данному препарату.

Кетоконазол для лечения онихомикозов в настоящее время не назначают из-за низкой эффективности и высокого риска развития нежелательных явлений.

Нистатин обладает антимикотическим эффектом только в отношении дрожжеподобных грибов. Но в настоящее время не используется в связи с наличием более высокоэффективных антимикотических препаратов.

Таким образом, из опрошенных хирургов выбрали препараты или местные средства, которые не применяются или должны применяться после уточнения их эффективности.

В клинической практике хирургии применяют большой арсенал других лекарственных средств. В связи с этим заключительный вопрос был связан с оценкой влияния дополнительных средств или методов для улучшения результатов лечения микозов стоп у больных с СДС.

По мнению хирургов, дополнительные средства и методы могут влиять на лечение микотической инфекции. Двадцать два (20,75%) специалиста к числу эффективных средств отнесли витамины, которые положительно влияют на результаты лечения микозов стоп. Двенадцать (11,3%) человек считают, что также эффективны антикоагулянты, и лишь 38 (35,8%) хирургов ответили, что это обработка обуви и 16 (15%) гигиенический уход за стопами.

Чтобы предотвратить развитие и рецидив микоза стоп, и избежать повторного заражения пациентам необходимо соблюдать правила профилактики. Необходимо производить обработку обуви и стелек дезинфицирующими средствами. Обычно для этого используют раствор формалина (25%), уксусной кислоты (40%), раствор хлоргексидина (1%) [15].

Исследование, проведенное в Университете Парижа, показало, что однократное опрыскивание стелек 1% раствором тербинафина для обеззараживания попавших на них чешуек эпидермиса, зараженного *Trichophyton rubrum*, позволило констатировать гибель возбудителя через 48 часов [16].

Следует отметить, что необходимо рекомендовать больным СД уход за кожей и ногтями стоп, давать рекомендации по профилактическому уходу. Пациенты группы риска должны находиться под динамическим наблюдением хирурга, эндокринолога, дерматовенеролога [14].

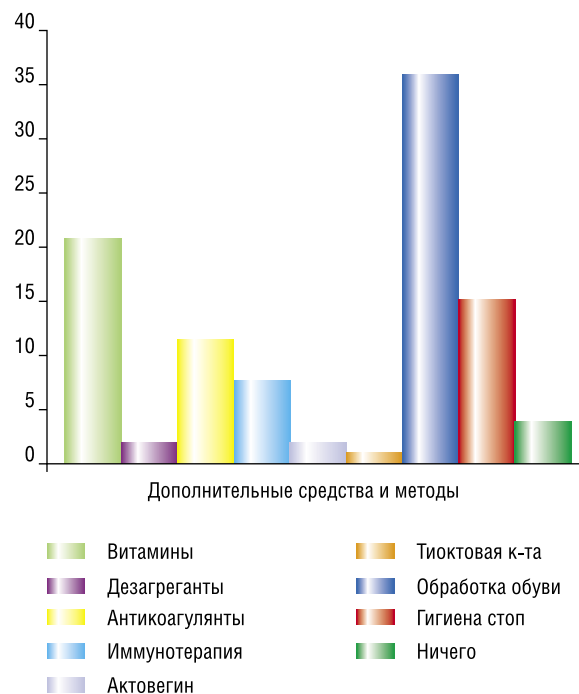


Рис. 2. Варианты ответов о влиянии дополнительных методов на результат лечения микотической инфекции

Таким образом, недостаточные знания об этиологии микотической инфекции, ее диагностике не останавливают большинство хирургов от проведения самостоятельного лечения грибковой инфекции стоп у больных СД. Такой подход приводит не к купированию микотической инфекции, а к формированию устойчивости некоторых видов грибов к антимикотическим препаратам.

Заключение

Настоящий опрос показывает, что пациенты часто обращаются к хирургам с большим стажем работы в практическом здравоохранении. Однако, в ходе последипломного обучения, врачи-специалисты не все получали информацию об особенностях лечения хирургических осложнений СД и прежде всего СДС. С учетом растущего числа пациентов этой категории все больше становится актуальным организация проведения курсов и циклов по специализированной подготовке кадров, владеющих знаниями лечения СДС.

Представления об основных возбудителях микотической инфекции стоп у больных с СДС являются в большом числе случаев ошибочными. Врачи не имеют четкого представления о патогенных и сапрофитных формах грибковой инфекции.

Большая часть респондентов не имеют достаточных знаний об антимикотических препаратах и вариантах их применения. Это является фактором риска формирования полирезистентной микотической и бактериальной инфекций у больных СДС, что может способствовать утрате конечности или летального исхода.

Среди дополнительных методов лечения превалируют не имеющие доказательной базы средства и методы. Вместе с этим, применение методов ухода за обувью и кожей стоп многими хирургами не включаются в число значимых способов лечения микотической инфекции.

Проведённая работа продемонстрировала, что во многих регионах имеется необходимость в обучении специалистов-хирургов связанных с лечением синдрома диабетической стопы, в организации специализированного приёма больных с СДС на амбулаторном этапе и организации специализированного лечения в клиниках, осуществляющих высокотехнологичные методы лечения тяжёлых форм СДС.

Из данных опроса следует, что участие врача дерматовенеролога в лечении больных данной категории необходимо. Это связано с тем, что врачи других специальностей не владеют нужной информацией: для оценки состояния кожного покрова и ногтевых пластин, для диагностических мероприятий по выявлению микотической инфекции стоп, для выбора соответствующего препарата и методов профилактики.

Литература

- Кулагин В.И., Бузова А.С., Дзущева Э.И. Онихомикозы у больных с сахарным диабетом // Вестник последипломного медицинского образования, — № 1 (20), — 2001, — С. 61–62.
- Сергеев А.Ю. и соавторы. Исследования современной этиологии онихомикоза в России // Российский журнал кожных и венерических болезней, — 2002, — № 2, — С. 42–46.
- Корнишева В.Г., Соколова Г.А., Борисова О.А., Белова С.Г. Микозы стоп у больных сахарным диабетом второго типа. — СПб.: Фолиант, 2009. — 232 с.
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 12–14.
- Forst T., Pfuzner A., Bauersachs R. et al. // Diabetes Complications, 1997, Vol. 11, № 5, 261–267.
- Печенкин Е.Ю., Егорова Р.Ф., Маркелов С.С., Моисеева Д.А. Телевизионная капилляроскопия нижних конечностей у больных сахарным диабетом и их родственников. — Л. — 1988, — С. 37–41.
- Бреговский В.Б., Залевская А.Г. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей. — СПб., 2000. — 30 с.
- Давиденкова Е.В., Либерман И.С., Строев Ю.И. и др. Дифференциальная диагностика диабетических ангиопатий у больных сахарным диабетом и их родственников по данным тепловидения и телевизионной капилляроскопии. Акт. вопр. эндокринологии. — СПб., 1993. — С. 54–55.
- Lugo A., Somalinos M., Sancher J.L. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. J. Am. Acad. Dermatol., 1992 (Mar) 26 (3 Pt 2): 408–410.
- Rich P., Harkless L.B., Atillasoy E.S. Dermatophyte test medium culture for the evaluating toenail infection in patient with diabetes. Diabetes Care, 2003, May, 26 (5): 1480–1484.
- Torres J.E., Lugo Samolinios A., Sanchez J.L. Response to treatment and recurrent of dermatomycosis in patient with diabetes. PR Health Sci J, 1993, Sep, 12 (3): 189–190.
- Беркос А.С., Потин В.В. Антигены системы HLA при различных типах сахарного диабета. Проб. эндокрин. 1990, № 2, — С. 3–7
- Rich P. Onychomycoses and tinea pedis in patients with diabetes. J. Am. Acad. Dermatol., 2000; 43: 103–134.
- Золотова Э.И., Галстян Г.Р. «Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом».
- Баткаев Э.А., Аметов А.С., Шапаренко М.В., Мерцалова И.Б. Комплексное лечение микозов у больных синдромом диабетической стопы // журнал Consilium medicum, Москва 2003, — С. 15–17.
- Martine Feuihade De Chauvin Обеззараживание стелек с частицами кожи, пораженной дерматофитом: эффект опрыскивания 1%-ым раствором тербинафина. Больница Сен — Луи — Университет Париж VIII им. Денни Дидро // EADV Berlin, October 2009.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ГНОЙНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Сарап П.В.², Макаренко Т.А.¹, Цхай В.Б.¹, Даташвили С.С.²

УДК: 618.14-002.3-097

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого² МУЗ городская клиническая больница № 6 им. Н.С. Карповича, г. Красноярск

Резюме

Проведено обследование и лечение 109 больных с осложненными формами гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ), из них I группа – 66 пациенток с ГВЗПМ, развившимися без применения ВМК и группа II – 43 женщины с ГВЗПМ на фоне ВМК. При помощи факторного анализа оценена значимость показателей гемоиммунограммы пациенток обеих групп. Выявлено, что у пациенток I группы организацию иммунного ответа на фоне интоксикации определяют значения четырех главных компонент, но преимущественное влияние оказывает фактор, связанный с клеточным звеном иммунной системы, процессами активации и апоптоза лимфоцитов, продукцией ИФ-γ, белковым составом крови. У пациенток II группы регуляция состояния иммунной системы и гомеостаза в целом осуществляется под влиянием двух факторов. При этом показатели иммунного статуса, продукции цитокинов и белков сыворотки крови участвуют как единый уровень регуляции. Выявленные различия диктуют необходимость дифференцированного подхода к терапии больных с ГВЗПМ.

Ключевые слова: гнойные воспалительные заболевания придатков матки, внутриматочная контрацепция, иммунный статус.

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS FORMATION IN WOMEN WITH PURULENT INFLAMMATORY ADNEXAL DISEASES

Sarap P.V., Makarenko T.A., Tshaj V.B., Datashvili S.S.

The paper presents clinical and treatment data about 109 patients with complicated forms of purulent inflammatory adnexal diseases. I group – 66 women with purulent inflammatory adnexal diseases without intrauterus contraception; II group – 43 women with purulent inflammatory adnexal diseases (with intrauterus contraception). Factor analysis was used for evaluation of significance of hemo immunogram of patients. We revealed: I group – four main components determine formation of immune response. The main factor was associated with cell process of immunity, activation and apoptosis of lymphocytes, IFN-γ production, protein components of blood; II group – two factors influence on regulation of immune system and homeostasis. The indices of immune status, production of cytokines and blood serum proteins are whole level of regulation. These differences determine the necessity of varied therapy of purulent inflammatory adnexal diseases.

Keywords: purulent inflammatory adnexal diseases, intrauterus contraception, immune status.

Лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ) относится к числу самых актуальных проблем современной гинекологии, что обусловлено их высокой частотой, тяжестью клинического течения, негативным воздействием на репродуктивную функцию [3, 6]. Сложность своевременной диагностики и рационального лечения данной категории больных связана с рядом причин, среди которых наиболее часто выделяют стертость клинической симптоматики в ряде случаев, сложность микробиологической идентификации возбудителя в очаге поражения, развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов, аутоиммунные нарушения и т.д. [7, 10].

До настоящего времени перечень факторов риска возникновения и прогрессирования ГВЗПМ продолжает активно изучаться и дополняться [1, 10]. Не решены окончательно вопросы зависимости развития осложненного течения этих заболеваний от состояния иммунитета. Значительные трудности представляет выбор рациональной этиотропной и патогенетической терапии [3, 6].

По мнению некоторых исследователей полиморфизм клинических проявлений ГВЗПМ во многом обусловлен индивидуальными особенностями резистентности организма, в том числе и состоянием иммунной системы. При этом результаты сравнительного клинко-иммунологического анализа дают основание говорить о гетерогенности группы больных с ГВЗПМ [10].

Очевидно, что клинические и лабораторные показатели отражают течение патофизиологических процессов

в иммунной системе и организме пациенток в целом. Направленность и степень выраженности патологических процессов нередко зависит от факторов, влияние которых трудно измерить, а в ряде случаев определить их взаимное влияние. К таковым могут относиться уровень экспрессии генов, травматичность оперативных вмешательств, адекватность анестезиологического пособия, болевой синдром и пр. [12]. Однако исследователь, как правило, не имеет возможности измерить и проанализировать все факторы, влияющие на состояние пациентов. В то же время существуют методы статистической обработки данных, позволяющие численно измерить влияние факторов, которые трудно или невозможно учесть при исследовании. Что немаловажно, также можно измерить степень связи внешних влияний на структуру данных и определить показатели, отражающие наибольшие патогенетические влияния – «критические точки» патологических процессов [13, 14].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей организации иммунного ответа у больных с ГВЗПМ с помощью факторного анализа.

Материал и методы

На базе гинекологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 6 имени Н.С. Карповича» г. Красноярска нами было проведено обследование и лечение 109 больных с осложненными формами ГВЗПМ. Учитывая возможные этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания, все обследуемые

были разделены нами на две группы: группу I составили 66 пациенток с ГВЗПМ, развившимися без применения ВМК и группу II – 43 женщины, у которых заболевание развилось на фоне применения ВМК. Средний возраст больных составил $36,72 \pm 1,12$ лет. Длительность использования ВМК у пациенток II группы составила от 1 до 15 лет (в среднем $7,17 \pm 0,75$ лет).

Нозологические формы ГВЗПМ у обследуемых пациенток представлены в таблице 1. В своей работе мы пользовались классификацией ГВЗПМ В.И. Краснопольского и соавт. [6].

У всех больных исследовали показатели периферической крови: количество лейкоцитов (L , $\cdot 10^9/l$), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) в мкл; показатели лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ): по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ_{КК}), по В.К. Островскому (ЛИИ_{ОС}), по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. (ЛИИ_Х) [5]. Также степень тяжести интоксикации оценивали клинически. Производили расчет индекса стресса (ИС) – соотношение процентного содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в мазке периферической крови по Л.Х. Гаркави, а также подсчет числа признаков напряженности (ЧПН) адаптационных реакций организма [2].

Исследование иммунного статуса проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [8, 9, 11]. Учитывая циркадные суточные ритмы клеточных популяций, для оценки иммунного статуса использовали лишь результаты утренних исследований. Определяли уровень экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Использовали моноклональные антитела, производимые ЗАО «Сорбент» (Москва, Россия). В расчетах использовали значения абсолютного числа клеток в мкл крови (abs), экспрессирующих CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD20-, CD25-, CD38-, CD95-молекулы.

Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась методом иммунопреципитации в агаровом геле [15].

Уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерферона- γ (ИФ- γ), общего IgE в сыворотке крови оценивали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось после инкубации с раствором ПЭГ-6000 с учетом результатов на фотоэлектроколориметре при длине волны 315 нм [16].

Также у всех пациенток исследовали следующие показатели: гемоглобин, СОЭ, общий белок, альбумины, α -1-глобулины, α -2-глобулины, β -глобулины, γ -глобулины, билирубин, АсАТ, АлАТ, глюкозу, С-реактивный белок, фибриноген, АЧТВ, мочевины, креатинин.

В качестве основных статистических параметров учитывали среднее арифметическое значение величин (M) и их стандартную ошибку (m). Различия показателей в группах проверяли с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Сравнение относительных показателей проводили на основании величины критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Расчеты выполняли с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0».

Исследование внешних влияний на структуру изучаемых данных осуществляли с использованием методов факторного анализа. При этом рассматривали факторы с учетом критерия значимости, предложенного Н.Ф. Кайзера с собственными значениями $\lambda > 1,0$ [12.]. Для выделения наиболее значимых показателей использовали метод вращения VARIMAX, отличающийся характеристиками координатных осей и позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки [14]. Влияния фактора оценивали качественно – по описываемой им доле дисперсии изучаемых величин; и количественно – по величине факторных нагрузок, коэффициентов корреляции Пирсона (R) между значениями главных компонент (ГК) и показателями состояния пациентов. Показатели со значениями $R \geq 0,7$ (сильная корреляционная связь) считали системообразующими, наиболее точно отражающими внутреннюю организацию показателей состояния пациентов изучаемых групп [4].

С помощью факторного анализа оценена информативность показателей гемоиммунограммы пациенток обеих групп. В качестве массива данных были использованы показатели интоксикации, иммунного и цитокинового статусов, биохимического анализа крови (всего 52 показателя).

Результаты и обсуждение

При исследовании факторов, влияющих на организацию показателей пациенток I группы, выделены четыре ГК. Их влияние на дисперсию показателей составляет соответственно: 38,28%, 26,12%, 24,11%, 11,49% (рис. 1). Первый, наиболее значимый фактор, определяющий организацию показателей состояния пациенток I груп-

Табл. 1. Нозологические формы ГВЗПМ в исследуемых группах

Нозологическая форма	Группа I, (n=66)			Группа II, (n=43)			Итого			p1-2
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Гнойный сальпингит	9	13,6	4,2	3	7,0	3,9	12	11,0	3,0	p=0,440
Пиосальпинкс	34	51,5	6,2	9	20,9	6,2	43	39,4	4,7	p=0,003
Тубовариальная опухоль	23	34,8	5,9	31	72,1	6,8	54	49,5	4,8	p=0,0001
Итого	66	100,0		43	100,0		109	100,0		

пы на 38,28%, наиболее тесно связан с основными показателями клеточного звена иммунной системы: АКЛ, abs CD3+, abs CD16+, CD16+, abs CD25+, abs CD38+, abs CD95+ (положительная связь); CD4+, CD38+, CD4+/CD8+ (отрицательная связь). Зарегистрирована положительная связь первого фактора с показателями белковых фракций крови; отрицательная связь со значениями показателей АлАТ, АсАТ, гликемией, продукцией ИФ-γ (табл. 2). Таким образом, показатели клеточного звена иммунной системы в значительной степени определяют динамику состояния у пациенток с ГВЗПМ без ВМК. Первый фактор оказывает положительное влияние на показатели иммунного статуса и формирование иммунного ответа на инфекцию. Он может включать в себя не только лечебные мероприятия, но и действие репаративных процессов.

Второй фактор у женщин I группы был положительно связан с показателями гуморального звена иммунной системы, фагоцитоза (ФИ, ЧФН), продукцией ИЛ-1; отрицательно связан с уровнем гемоглобина, показателями abs CD4+, abs CD8+ (табл. 2). Под влиянием второго фактора снижается число CD4+ и CD8+ лимфоцитов и возрастает роль фагоцитарного звена иммунной системы. Это характерно для функционирования иммунной системы в условиях стресса, при значительной бактериальной нагрузке.

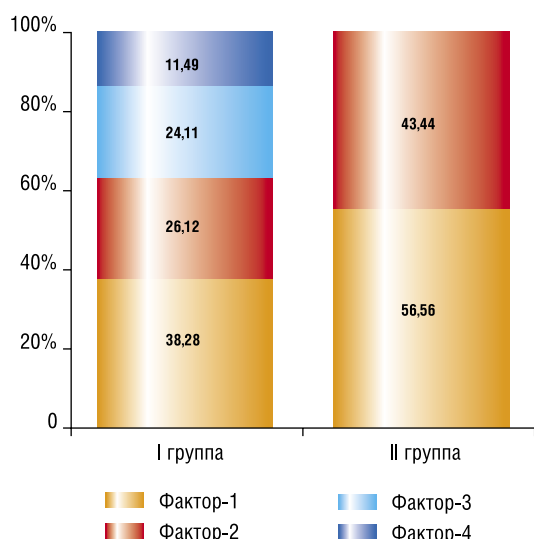
У пациенток I группы третий фактор был положительно связан с показателями общего белка, ФЧ, экспрессией CD25+, отрицательно – с уровнем лейкоцитов, ЛИИкк, ЛИИос, СОЭ, CD95+, концентрацией мочевины (табл. 2). Доля преапоптотических CD95+ лимфоцитов и уровни экспрессии CD25, CD38 молекул были обратно связаны со значениями ГК-3. Противоположная связь экспрессии CD95 молекул и ИС с действием третьего фактора является свидетельством того, что основной причиной развития апоптоза являются стрессовые реакции. Таким образом, гомеостатические реакции пациенток I группы, связанные с действием третьего фактора, направлены на детоксикацию и снижение доли преапоптотических лимфоцитов.

Четвертый фактор, определяющий 11,49% дисперсии показателей состояния пациенток I группы, был связан с уровнем билирубина и степенью тяжести интоксикации (табл. 2). Противоположные направления действия этого фактора могут отражать влияние инфузионной терапии: уменьшение клинических проявлений интоксикации запаздывает от динамики лабораторных показателей. Это является следствием сохраняющихся внутриклеточных нарушений, которые наиболее выражены в нарушении детоксикационной функций печени.

При проведении факторного анализа были выделены две ГК, определяющие организацию данных у пациенток II группы. Первый, наиболее влиятельный фактор, определяет 56,56% дисперсии всех показателей. Второй, менее значимый фактор – 43,44%; суммарно оба фактора определяют 100% дисперсии исследованных показателей состояния пациенток с ГВЗПМ на фоне ВМК (рис. 1).

Табл. 2. Факторные нагрузки лабораторных показателей пациенток I группы (n=66)

Показатели	Фактор-1	Фактор-2	Фактор-3	Фактор-4
Гемоглобин		-0,81		
Лейкоциты			-0,77	
СОЭ			-0,70	
ЛИИкк			-0,98	
ЛИИос			-0,98	
АКЛ	0,91			
Общий белок			0,95	
Альбумины	0,89			
α-1-глобулины	0,89			
α-2-глобулины	0,85			
β-глобулины	0,89			
γ-глобулины	0,80			
Билирубин				-0,99
АсАТ	-0,76			
АлАТ	-0,76			
Глюкоза	-0,90			
СРБ		-0,91		
Фибриноген		-0,84		
АЧТВ		-0,89		
Мочевина			-0,86	
Креатинин	-0,76			
Степень тяжести интоксикации				0,93
CD4+	-0,80			
CD8+	-0,71			
CD16+	0,91			
CD25+			0,96	
CD38+	-0,79			
CD95+			-0,84	
CD4+/CD8+	-0,86			
ФИ		0,89		
ФЧ			0,94	
ЦИК, у.е.		0,85		
IgA		0,98		
IgG		0,90		
IgM				0,74
abs CD3+	0,87			
abs CD4+		-0,99		
abs CD8+		-0,89		
abs CD16+	0,94			
abs CD20+	0,71			
abs CD25+	0,98			
abs CD38+	0,91			
abs CD95+	0,89			
ЧФН		0,72		
ИЛ-1		0,75		
ИЛ-6		0,82		
ИФ-γ	-0,89			
Собственное число λ, доля дисперсии	19,90 (38,28%)	13,58 (26,12%)	12,54 (24,11%)	5,98 (11,49%)



Пациентки I группы

Фактор-1	Клеточное звено, белки крови, ИФ-γ, CD38+, апоптоз, воспалительные стимулы
Фактор-2	Гуморальное звено, фагоцитоз, ИЛ-1, осадочные пробы
Фактор-3	Интоксикация, апоптоз
Фактор-4	Состояние печени

Пациентки II группы

Фактор-1	Клеточное звено, белки крови, фагоцитоз
Фактор-2	Интоксикация, цитоллиз, цитотоксические клетки, апоптоз, CD4+, гумор. звено, фагоцитоз, ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ-γ

Рис. 1. Факторные нагрузки показателей состояния пациенток с ГВЗПМ

У женщин II группы значения факторных нагрузок свидетельствуют о тесной связи с действием первого фактора показателей клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD4+), экспрессии CD20, CD25, CD38, CD95 молекул, продукции ФНО-α, интоксикации (ЛИИх, ЛИ-Иос, ЛИИх, мочевины), белкового состава крови (табл. 3). Показатели: АКЛ, ЛИИкк, ЛИИос, abs CD3+, abs CD25+, abs CD38+, abs CD95+, – наиболее тесно были связаны с действием первого фактора. По-видимому, именно они определяют механизмы реагирования на патологический процесс и основу формирования иммунного ответа и, следовательно, наиболее информативны для оценки динамики состояния пациенток с ГВЗПМ, развившихся на фоне ВМК. Направленность действия первого фактора у пациенток II группы можно проследить по значениям факторных нагрузок. Отрицательная корреляция с ЛИИх, ФНО-α и положительная корреляция с числом иммунокомпетентных клеток свидетельствует о положительном действии первого фактора на состояние пациенток (табл. 3). Вероятно, этот фактор сочетает в себе совокупность комплексной противовоспалительной терапии и репаративных процессов.

Второй, менее значимый фактор, у женщин II группы прямо коррелирует с уровнем лейкоцитов, ЧФН, ИЛ-1,

Табл. 3. Факторные нагрузки лабораторных показателей пациенток II группы (n=43)

Показатели	Фактор-1	Фактор-2
Гемоглобин		-0,88
Лейкоциты		0,97
СОЭ		0,85
ЛИИкк	-1,00	
ЛИИос	-1,00	
ЛИИх	-0,92	
АКЛ	1,00	
ИС	0,98	
Общий белок		-0,98
Альбумины	0,98	
α-1-глобулины	0,98	
α-2-глобулины	0,98	
β-глобулины	0,98	
γ-глобулины	0,98	
Билирубин		-0,98
АсАТ		0,96
АлАТ		0,96
Глюкоза	0,99	
СРБ	0,98	
Фибриноген		-1,00
АЧТВ	-0,81	
Мочевина	0,96	
Креатинин		0,96
Степень тяжести интоксикации		0,96
CD3+	0,77	
CD4+	-0,76	
CD8+		0,96
CD16+		-0,99
CD20+	0,96	
CD25+	0,84	
CD38+	-0,85	
CD95+		0,81
CD4+/CD8+	-0,91	
ФИ	0,78	
ФЧ	0,93	
ЦИК, у.е.		0,89
IgA		-0,97
IgG		-0,89
IgM		0,96
abs CD3+	1,00	
abs CD4+		0,88
abs CD8+	0,99	
abs CD16+	0,99	
abs CD20+	1,00	
abs CD25+	1,00	
abs CD38+	1,00	
abs CD95+	1,00	
ЧФН		0,99
ИЛ-1		0,74
ИЛ-6		-0,92
ФНО-α	-0,81	
ИФ-γ		-0,96
Собственное число λ, доля дисперсии	29,41 (56,56%)	22,59 (43,44%)

АлАТ, АсАТ, креатинина, экспрессией CD8+, CD95+, продукцией IgM, степенью тяжести интоксикации (табл. 3). Перечисленные показатели возрастают при увеличении провоспалительных влияний. Возрастание экспрессии CD8+, CD95+, продукции IgM можно расценивать как механизмы, неадекватные для формирования эффективного иммунного ответа, ведущие к срыву адаптационных процессов в иммунной системе. Обратно связаны с действием второго фактора уровни гемоглобина, общего белка, фибриногена, экспрессии CD16+, продукции IgA, IgG, ИЛ-6 и ИФ- γ – показатели, описывающие активацию механизмов врожденного иммунитета, начальных стадий иммунного ответа и продукции иммуноглобулинов.

Выводы

Результаты исследований организации гомеостатических реакций позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода при проведении комплексного лечения у пациенток с ГВЗПМ в зависимости от применения ВМК.

У пациенток с ГВЗПМ без ВМК организацию иммунного ответа на фоне интоксикации определяют значения четырех главных компонент. На показатели пациенток первой группы преимущественное влияние оказывает фактор, связанный с клеточным звеном иммунной системы, процессами активации и апоптоза лимфоцитов, продукцией ИФ- γ , белковым составом крови. Продукция ИЛ-1, фагоцитарное звено иммунной системы, интоксикация, – в меньшей степени определяют организацию гомеостаза у пациенток с ГВЗПМ без ВМК. У этих пациенток лечебные мероприятия должны быть направлены в первую очередь на коррекцию состояния клеточного звена иммунной системы, процессы активации и апоптоза лимфоцитов, синтез белка.

У пациенток с ГВЗПМ, развившихся на фоне ВМК, регуляция состояния иммунной системы и гомеостаза в целом осуществляется под влиянием двух факторов. Показатели иммунного статуса, продукции цитокинов и белков сыворотки крови участвуют как единый уровень регуляции. Особенности факторной структуры изучаемых данных: высокие доли дисперсии показателей при небольшом числе системообразующих факторов свидетельствуют об упрощении реакций на внешние воздействия, возрастании функционального напряжения в системе. Как следствие, такие изменения сопровождаются снижением потенциальных возможностей регуляции гомеостаза. У пациенток этой группы лечебные мероприятия должны быть направлены на снижение уровня интоксикации, стрессорных влияний, нормализацию белкового состава крови. Также необходима коррекция нарушений фагоцитоза и метаболических нарушений в клетках иммунной системы для поддержания процессов активации, снижения числа преапоптотических лимфоцитов и продления активного функционирования иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Богдасаров А.Ю. Особенности течения хронических воспалительных заболеваний матки и придатков у женщин в экологически неблагоприятных условиях промышленного города. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Самара. – 2000. – 24 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 222 с.
3. Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопопова Л.В. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки // Акушерство и гинекология, 2003. – № 2. – С. 32–36.
4. Ивантер Э.В. Основы биометрии: Введение в статистический анализ биологических явлений и процессов: учебное пособие. Изд-во Петрозавод. гос. ун-та. – Петрозаводск, 1992. – 168 с.
5. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. – СПб.: Фолиант, 2000. – 448 с.
6. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология, 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс, 2006. – 304 с.
7. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – С. 85–97.
8. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функций фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Метод. Рекомендации. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1985. – 17 с.
9. Петров Р.В., Михайленко А.А. Оценка состояния здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей // Иммунология, 1990. – № 1. – С. 60–64.
10. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Ившина А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 6. – С. 52–57.
11. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Интерпретация лабораторных показателей при оценке иммунного статуса человека // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 6–14.
12. Buttenschoen K., Fathimani K., Buttenschoen D.C. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – N. 3. – P. 259–267.
13. Kaiser H.F. The application of electronic computers to factor analysis // Educational and Psychological Measurement. – 1960. – N. 20. – P. 141–151.
14. Kaiser H.F. The Varimax criterion for analytic rotation in factor analysis // Psychometrika. – 1958. – N. 23. – P. 187–200.
15. Manchini G., Carbonara A.O., Heremas J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235–254.
16. Haskova V., Kaslik J., Richa J. et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunol. – 1978. – Vol. 154. – P. 399–406.

Контактная информация

Цхай Виталий Борисович
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Тел.: +7 (391) 244-68-17
e-mail: tchai@yandex.ru

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Соколова О.В.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК: 616.37-002-036.11-089.168

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Соколова О.В.

По данным литературы в структуре абдоминальных осложнений раннего послеоперационного периода на долю острого панкреатита (ОП) приходится как изолированные случаи, так и сочетанные с тенденцией к учащению частоты, колеблющейся от 11 до 35% [1, 13, 19, 33, 64,]. Летальность при этом осложнении наступает в течение трех недель после оперативных вмешательств, а ее уровень достигает 35–85% [18, 21, 34, 48,]. Наибольшее количество случаев ОП отмечается после операций на сердце с применением ИК. D.M. Rose и соавт. [58] за 15-летний период наблюдений диагностировали тяжелую форму острого панкреатита после операций на сердце у 14 пациентов. Выявленные изменения включали: обширный некроз парапанкреатической клетчатки, панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс и псевдокисты. У всех 14 пациентов имела сердечная недостаточность, у 13 – острая почечная и дыхательная недостаточности. В наблюдениях A. Perez и соавт. (2005) сообщили о развитии ОП у 39 (0,4%) из 10249 оперированных больных, сопровождавшегося длительным послеоперационным периодом (51±5 дней) и высокой госпитальной летальностью (28%). В контрольной группе смертность составила 4% ($P<0,05$) [53]. A.S. Herline и соавт. (1999) провели ретроспективный анализ состояния 24631 больных после пересадки и других открытых операций на сердце. После операций на сердце было 30 случаев развития панкреатита (0,1%). В группе больных с пересадкой сердца панкреатит развивался чаще у 12 из 394 (3%) [33]. В исследовании Ojeda G.A. и соавт. (1999) из 1352 операций на сердце установлено развитие осложнений у 44 пациентов (3,3%).

Среди наиболее частых причин развития ОП выделяют три тесно взаимосвязанных группы повреждающих

факторов: 1) Механические, как следствие нарушения эвакуации панкреатического секрета по протоковой системе поджелудочной железы, приводящие к внутрипротоковой гипертензии и формированию билиарного панкреатита. Нарушение вызывается, главным образом, заболеваниями внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и различными заболеваниями БДС, приводящими к повышению внутриполостного давления и дискинезии сфинктерного аппарата. 2) Нейрогуморальные, ведущие к нарушению иннервации и метаболических функций поджелудочной железы и печени различной этиологии. Они появляются у больных с гиперлипидемией, сахарным диабетом, вирусным гепатитом, васкулитами различной этиологии, заболеваниями печени, паразитовидных желез, кардиогенном и септическом видах шока. 3) Токсические, вызванные присутствием экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Среди широкого спектра химических соединений, являющихся этиологическими факторами острого панкреатита, необходимо отметить лекарственные препараты, широко используемые в клинической практике: омнопон, фуросемид, ненаркотические противовоспалительные средства (индометацин, вольтарен и т.д.), ранитидин, эритромицин, метронидазол, тетрациклин [2, 7, 10, 11, 41, 43, 50, 62].

При всем многообразии этиологических причин и повреждающих факторов в патогенезе развития ОП у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, большинство авторов в качестве главной причины указывают на ишемическое повреждение клеток поджелудочной железы, особенно выделяя острое нарушение микроциркуляции вследствие гипоперфузии органов

брюшной полости, обусловленные экстракорпоральным кровообращением [32, 43, 48, 50, 62]. Н. Feiner [41] еще в 1976 году в качестве возможных этиологических факторов развития ОП указывал венозный тромбоз на фоне стаза венозной крови и ишемию на фоне тотальной вазоконстрикции внутренних органов. В последующих исследованиях также обращено внимание на тяжесть повреждений ацинусов поджелудочной железы при расстройстве микроциркуляции [20, 54]. Экспериментальные исследования, проведенные Svensson и соавт. (1985), и результаты проведенных ими вскрытий показали, что поджелудочная железа очень восприимчива к ишемии. G.H. Sakorafas и соавт. (2000), проведя литературный обзор по проблеме острого панкреатита в послеоперационном периоде, пришли к аналогичному заключению. Поскольку средний возраст оперированных больных достаточно высокий, то имели место сопутствующие поражения брыжейки атеросклерозом, именно по этой причине гипоперфузия является наиглавнейшим элементом в патогенезе ОП и повышении его частоты. Гипотензия ухудшает микроциркуляцию в поджелудочной железе за счет вазоконстрикции, артериовенозного шунтирования, внутрикапиллярного свертывания и венозного стаза [16, 38, 44, 59].

Warshaw и соавт. [30] также обнаружили корреляцию между ишемией внутренних органов на фоне гиповолемического шока и ОП. В частности, было отмечено, что чаще панкреатит развивался у пациентов с острым тубулярным некрозом и с низкой фракцией выброса. Эти больные больше склонны к развитию полиорганной недостаточности и у всех наблюдалось повышение уровня амилазы. Чувствительность поджелудочной железы к ишемии доказана в эксперименте и клинических наблюдениях после операций с применением ИК у больных, перенесших геморрагический шок, пересадку поджелудочной железы. Оксиды свободных радикалов, активированные полиморфоядерными лейкоцитами, недостаточность микрососудистой перфузии, клеточный ацидоз и расстройство внутриклеточного гомеостаза являются важными факторами и механизмами в патогенезе индуцированного ишемией и реперфузией ОП [34, 51, 59, 60]. Все это позволяет рассматривать ишемию в роли основного патогенетического механизма, ответственного за развитие постперфузионного панкреатита.

В качестве альтернативного суждения представляет интерес исследование В.С. Jacobson и соавт. (2001), посвященного уточнению роли гипотензии в развитии ОП. С этой целью были отобраны и обследованы 1854 больных после выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Факт возникновения ОП устанавливали на основании появления абдоминальных болей и повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке более чем в 4 раза относительно верхней границы нормы через 24 часа и больше после проведения исследования. В основной группе больных со снижением систолического давления ниже 100 мм рт. ст., диастолического – ниже

60 мм рт. ст. ОП развился у 96 пациентов (5,2%). Случаи гипотонии были зарегистрированы в 32% наблюдений основной группы (больные с ОП) и в 30% – контрольной (без проявлений ОП). Авторы делают вывод, что развитие гипотензии закономерно при ЭРХПГ, но не является риск-фактором развития post-ЭРХПГ панкреатита. В этой связи уместно заметить, что развитие ОП после проведения ЭРХПГ обычно связано с повышением давления в протоках поджелудочной железы.

Среди риск-факторов, определяющих развитие ОП после открытых операций на сердце, авторы выделяют алкогольный *abusus*, увеличение времени ИК и увеличение времени пережатия аорты. Полиорганная недостаточность была определяющим предиктором смерти у пациентов с панкреатитом [53]. По результатам исследования А. Herline и соавт. (1999) установлено, что риск-факторы развития ОП включают низкий сердечный выброс, внутриаортальную баллонную помпу, перенасыщение экзогенным кальцием, иммуносупрессию, цитомегаловирусную инфекцию, холелитиаз, предшествующий панкреатит, острую и хроническую сердечную недостаточность. Иммуносупрессия имела наибольшее значение как риск-фактор. [33]. В роли других этиологических факторов могут выступать диуретики группы хлортиазида, активация комплемента. Также немаловажную роль играет преждевременный переход на пероральное питание в раннем послеоперационном периоде [42, 63].

Диагностика острого панкреатита у больных, перенесших операцию на сердце в условиях ИК, по мнению Moneta G.L. и соавт. [47], основывается на динамическом мониторинге уровня панкреатической изоамилазы и инструментальных исследованиях. Гиперамилаземия считается известным симптомом острого панкреатита [63]. Однако некоторые авторы подчеркивают неспецифичность повышения уровня панкреатической изоамилазы и считают диагностическую ценность этого теста не высокой. Так, по данным Fitzgerald T. соавт. [24] у 166 из 14521 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию в условиях ИК, отмечены большие гастроинтестинальные осложнения, при этом гиперамилаземия была у 41%, в то время как ОП диагностировали лишь у 12% больных. Исследование более чувствительного теста – уровня диастазы, зачастую невозможно в связи с развитием у больного в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности [11].

По результатам исследования Svensson (1985) гиперамилаземия после операций на сердце с искусственным кровообращением также встречалась достаточно часто (до 30%), в то время как клинические проявления ОП были гораздо реже – в 2,7% [63]. Автор считает, что гиперамилаземия при отсутствии абдоминальных проявлений или повышение липазы в сыворотке, вероятно, имеет не панкреатогенную природу, что подтверждается нормальными значениями изоамилазы (панкреатической). Получена интересная связь между повышением уровня не-панкреатической амилазы и послеоперационной леталь-

ностью. У пациентов с изолированной гиперамилаземией (без клинических проявлений) смертность достигала 9% (5 из 54), что достоверно выше ($P < 0,01$), чем смертность пациентов без гиперамилаземии – 1% (2 из 204). Причина развития гиперамилаземии в послеоперационном периоде до конца не ясна. Возможно, она развивается вследствие метаболических нарушений, как это бывает при диабетическом кетоацидозе, черепно-мозговой травме и других послеоперационных состояниях, которые вызывают повышение амилазы сыворотки [58].

В этой связи среди исследователей активно обсуждается различие между постперфузионной гиперамилаземией и постперфузионным панкреатитом. Механизм гиперамилаземии и его связь с повреждением клеток поджелудочной железы был изучен у 20 больных, перенесших шунтирование (Raaĵanen H, и соавт., 1998). Исследовали сыворотку крови и мочу, собранные за 8 дней, во время и через 24 часа после операции – аортокоронарного шунтирования. В слюне и в сыворотке определяли содержание изоамилазы, панкреатической изоамилазы, фракцию клиренса изоамилазы (т.е., отношение к клиренсу креатинина), панкреатическую фосфолипазу A2 (специфический сывороточный маркер повреждения клеток поджелудочной железы) и цистатин C (чувствительный маркер гломерулярной фильтрации). Незначительная гиперамилаземия (< 1000 ед/л) была обнаружена у 11 из 20 (55%) и значительная (> 1000 ед/л) – у 6 из 20 при отсутствии клинической картины ОП. Гиперамилаземия наблюдалась от 6 до 24 часов после операции и была, главным образом, представлена панкреатической изоамилазой. Концентрация панкреатической фосфолипазы A2 оставалась без изменений, что исключало ацинарно-клеточное повреждение. Также в течение операции оставалась нормальной почечная гломерулярная фильтрация, определяемая цистатином C сыворотки и клиренсом креатинина, фракционный клиренс изоамилазы снижался. Таким образом, было доказано, что главной причиной гиперамилаземии после шунтирования является снижение уровня экскреции изоамилазы почками. Авторы приходят к заключению, что, несмотря на причину и патогенез гиперамилаземии, изолированную гиперамилаземию следует рассматривать как побочное явление, не требующее специфического лечения [60].

Другие авторы [25] также считают показатель амилазы не надежным маркером ОП у больных после операций на сердце. Более надежным маркером, по их мнению, является определение содержания трипсинагена-2 и трипсин-2-ААТ в сыворотке. Повышение их концентрации может свидетельствовать о субклинической форме панкреатита, однако может быть причиной воспалительного ответа и высвобождением экстрапанкреатического трипсина.

Поражение поджелудочной железы не всегда ведет к фатальному исходу. D.M. Rose и соавт. (1989) считают, что примерно у 1/3 пациентов с гиперамилаземией раз-

вивается субклиническое поражение. В этих случаях панкреатогенный характер гиперамилаземии подтверждается повышением изоамилазы или липазы сыворотки. При этом у большинства пациентов отсутствуют клинические проявления. У небольшого числа наблюдается легкая кишечная непроходимость. На КТ изменения не обнаруживаются, хотя повышение сывороточной липазы и амилазы остается на протяжении 3–4 недель. В наблюдении авторов ни у одного из таких пациентов не развилась клиника ОП. Хотя ими описано несколько субклинических форм ОП, которые трансформировались в панкреонекроз или абсцесс, через 2 недели – 3 месяца после операции на сердце. Это указывает на нецелесообразность длительного наблюдения за этими больными, если нет клинических проявлений.

Таким образом, несмотря на всю важность влияния ОП на послеоперационную инвалидизацию и смертность, механизм развития панкреатита после ИК до конца не установлен. Доказано, что во время ИК существенно снижается системное АД [15, 26]; гипотензия, в свою очередь, существенно снижает кровоснабжение ПЖ, ведет к расстройству микроциркуляции, что наряду с повышением активности эктопического трипсинагена индуцирует морфологические изменения в поджелудочной железе [63]. Следовательно, благодаря хорошо известной чувствительности поджелудочной железы к гипоперфузии многие авторы рассматривают панкреатическую ишемию в качестве основного механизма развития ОП после ИК [29, 42]. Вместе с тем рассматриваются и другие провоцирующие факторы. Проспективное исследование, проведенное С. Fernandez-del Castillo (1991), подтверждает, что инфузия высоких доз кальция хлорида после ИК представляет важный фактор риска для повреждения поджелудочной железы [61]. Индуцированные реперфузией повышение уровней внутриклеточного кальция, вероятно, продолжает повышаться и дальше за счет увеличения уровня кальция крови [25]. В исследовании К. Mithofer (1995) предпринята попытка дать объяснение этому факту. Поскольку ИК нельзя произвести на крысах был предложен экспериментальный аналог в виде геморрагического шока, который вызывает снижение перфузии в поджелудочной железе и панкреатит. На этой основе провели сравнение влияния на железу изолированной временной гиповолемической гипотензии и гиповолемической гипотензии совместно с болюсной инфузией кальция. Это симулировало клиническую последовательность изменений во время ИК. Наблюдаемые авторами влияния системной гипотензии на активность сывороточной амилазы и морфологические изменения железы были похожи на те, которые возникают на фоне панкреатической ишемии. Однако последующее введение хлорида кальция значительно ускоряло и усиливало появление признаков повреждения поджелудочной железы. Гиперкальцемия способствовала агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, уменьшала эластичность эритроцитов, а также повышала сократимость прекапиллярных

сфинктеров, следовательно, ее роль в нарушении микроциркуляции неоспорима [49].

Установлено, что введение хлорида кальция также существенно усиливает внутрипанкреатическое высвобождение пептида активирующего трипсиноген (ПАТ). Наблюдение за больными и животными одинаково подтверждает, что преждевременная внутрипанкреатическая активация предшественников пищеварительных ферментов является иницирующим фактором в развитии ОП. Синтез трипсина играет кардинальную роль в процессе активации панкреатических протеаз вследствие аутокаталитической активности трипсина и способности его инициировать синтез других ферментов поджелудочной железы [57]. В физиологических условиях ПАТ отщепляется от трипсиногена с помощью энтерокиназы в стенке тонкой кишки и в дальнейшем разрушается пептидазой слизистой. Однако, когда имеет место эктопическая интрапанкреатическая активация, ПАТ является количественным индикатором синтеза активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы [40, 61]. В условиях проведенного исследования, небольшое количество ПАТ было обнаружено в ткани поджелудочной железы в контрольной группе и оставалось неизменным на протяжении всего эксперимента, что указывает на минимальную физиологическую активацию, которая происходит в нормальной железе. Напротив, концентрация ПАТ постепенно возрастала после гипотензии наряду с высвобождением амилазы и развитием отека. Изолированная временная гипотензия вызывала смерть у 22% животных. Частота фатального исхода увеличивалась более чем в 2 раза при введении хлорида кальция. Все крысы в эксперименте были нормокальциемичными. Если допустить, что все пациенты после ИК являются гипокальциемичными (и, таким образом, менее подвержены развитию гиперкальциемии после инфузии Са), то после болюсного введения Са, как это обычно и бывает, неминуемо развивается преходящая гиперкальциемия [57]. Авторы делают вывод, что введение хлорида кальция усиливает синтез ПАТ в поджелудочной железе. Таким образом, кальций выступает и в роли катализатора активации трипсиногена.

Диагностика ОП в раннем послеоперационном периоде, по мнению многих исследователей, сложна. Из инструментальных методов диагностики имеет значение УЗИ и КТ. Современная ультразвуковая аппаратура позволяет, несмотря на сопутствующую острому панкреатиту паралитическую непроходимость, своевременно диагностировать острое воспаление поджелудочной железы, более того, возможно проведение дифференциальной диагностики стадий развития острого панкреатита в 75–90%, что очень важно в плане своевременного выбора способа лечения больного [8]. При невозможности выполнить УЗИ (отсутствие адекватного акустического окна) или неоднозначном заключении необходимо проведение КТ, которая в диагностике деструктивных форм панкреатита превосходит УЗИ [4]. Появились сообщения

об эффективном использовании МРТ с целью диагностики ОП [5].

Другой точки зрения придерживаются Савельев В.С. и соавт. [8], которые, не умаляя, важности УЗИ в диагностике острого панкреатита, считают, что достоверно верифицировать клинко-морфологическую форму острого панкреатита возможно только в 40–86% случаев, а при парезе желудочно-кишечного тракта, что наблюдается у 25–30% пациентов, достоверность метода не превышает 30–45%. В этой связи острую абдоминальную ишемию у больных, оперированных на сердце в условиях ИК, относят в реестр больших гастроинтестинальных осложнений [41].

Авторы [59] признают, что в клинической практике диагностика ишемического панкреатита трудна, а его возникновение часто удлинит послеоперационный период после операций на сердце или сосудах. В клинической картине ОП доминирующим синдромом является паралитическая кишечная непроходимость [6, 9, 48, 64]. По данным исследований Н. Huver и соавт. [35] острая абдоминальная ишемия при остром панкреатите была отмечена у 48% больных. Ведение больных с постперфузионным панкреатитом требует специального подхода. Профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (Дофамин) или предотвращающих стаз венозной крови (Декстран), улучшает исход у подобных больных [63]. При развитии ОП следует увеличивать период голодания. После длительных операций следует переходить на парентеральное питание. После протезирования клапанов часто необходимо назначать антикоагулянтную терапию. При этом ОП сам по себе не является противопоказанием для контролируемой антикоагулянтной терапии. Для предотвращения кровотечений и стрессовых язв, характерных для этих больных, рекомендуется назначать антацидные средства и H₂-блокаторы. Геморрагический панкреатит и желудочно-кишечные кровотечения, уже развившиеся, требуют немедленного прекращения антикоагулянтной терапии. Поскольку тяжелый ОП часто осложняет инфекция, пациенты с искусственными клапанами находятся в группе риска по развитию эндокардита или сепсиса. При отсутствии сепсиса авторы не рекомендуют превентивное назначение антибиотиков, а настоятельно рекомендуют проводить КТ каждые 7–10 дней с целью поиска очага инфекции. Большие жидкостные скопления должны подвергаться чрескожному дренированию или открытой операции [58].

Основные принципы хирургического лечения острого панкреатита сформулированы в материалах Международной конференции по острому панкреатиту (1992) и рекомендованы для широкого клинического применения IX Всероссийским съездом хирургов (2000). Показания к операции при стерильном панкреонекрозе строго ограничены ситуациями сохранения или прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне проводимого комплексного консервативного лечения, включающего

лапароскопическое дренирование брюшной полости и транскутанное дренирование жидкостных образований забрюшинной локализации под контролем УЗИ. По рекомендациям съезда открытое оперативное вмешательство, предпринятое в экстренном порядке, следует считать необоснованным лечебным мероприятием. При инфицированном панкреонекрозе оперативное вмешательство, предпринимается при наличии отграниченных зон некроза или гнойно-некротических изменениях в парапанкреатической, брыжеечной или тазовой клетчатке, должно быть направлено на адекватное дренирование этих зон с максимально возможным удалением нежизнеспособных фрагментов поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Резекционные способы допустимы лишь в крайних случаях, (при дистальных отграниченных поражениях поджелудочной железы), так как они сопровождаются высоким уровнем летальности, достигающим 90–95% [2, 11, 14].

Таким образом, анализ литературных данных убедительно показывает, что основным патогенетическим моментом развития ОП в раннем послеоперационном периоде является значительное нарушение центральной гемодинамики, которое сопровождается развитием генерализованных нарушений микроциркуляторного русла, тромбозным состоянием систем гемостаза и ухудшением реологических свойств крови. У больных, оперированных в условиях ИК, эти изменения значительно утяжеляют течение послеоперационного периода и нередко приводят к развитию необратимых фатальных изменений гомеостаза в организме, о чем убедительно свидетельствует крайне высокий уровень летальности даже в специализированных многопрофильных хирургических центрах [27, 30, 31, 55, 56, 63]. Накопление внутриклеточного кальция, которое также происходит в течение нескольких минут после реперфузии, считается решающим фактором в развитии реперфузионно индуцированных повреждений тканей. Введение иона кальция в конечном итоге индуцирует высвобождение активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы.

В заключение следует отметить, что в доступной литературе мнение исследователей по вопросам диагностики и тактики лечения ОП у больных, перенесших операцию в условиях ИК, во многом неоднозначны, а порой и диаметрально противоположны. Высокий уровень летальности во многом определяет актуальность проблемы и диктует необходимость дальнейшего продолжения исследований, раскрывающих глубинные аспекты этиопатогенеза, формирования диагностической и лечебной составляющей этого тяжелого заболевания.

Литература

- Бокерия Л.А. Итоги кардио- и ангиохирургии в Российской Федерации за 2003 г. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5 – № 11 – с. 5.
- Гостищев В.К., Федоровский Н.М., Глушко В.А. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) // Анналы хирургии. – 1997. – № 4 – С. 60–65.
- Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. и соавт. Хирургическое лечение онкологических больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 12 – С. 3–6.
- Китаев В.М. Компьютерная томография в гастроэнтерологии // М., Издание Российской академии естественных наук, 2011. – 315 с.
- Кузин В.С., Бардаков В.Г., Ветшев П.С., Китаев В.М. Высокопольная магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита. // Науч. труды НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М. 2009. – Т. 2 – С. 185–197.
- Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 46 с.
- Малиновский Н.Н., Агафонов Н.П., Решетников Е.А. и др. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита // Хирургия. – 2000 – № 1. – С. 4–7.
- Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М., Видар-М, – 2003 – 698 с.
- Муха А.В. Общехирургические проблемы в клинической трансплантологии и сердечной хирургии. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006 – 43 с.
- Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Лаптев Б.В. Панкреонекроз (Клиника, диагностика, лечение). М., 1994 – 212 с.
- Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М., «Триада – X», 2004 – 640 с.
- Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Левчук А.Л. и соавт. Современные тенденции в лечении деструктивного панкреатита на ранних стадиях. // Врач. – 2007. – № 12. – С. 18–21.
- Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и соавт. Организация медицинской помощи пациентам деструктивным панкреатитом на ранних стадиях заболевания в многопрофильных лечебных учреждениях. // Актуальн. вопр. клин. мед. Сб. науч. работ НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М.; РАЕН, 2009.
- Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Добровольская А.Н. и соавт. Профилактика и лечение деструктивного панкреатита у больных, перенесших оперативное лечение на сердце в условиях искусственного кровообращения. / Тез. докл. 7-го Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. – М., 2010. – С. 27–28.
- Шипова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнения ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Дис... д-ра. мед. наук. М., 2003. – 375 с.
- Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В. Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. М., «Янус-К», 2003 – 376 с.
- Andersén MJ, Hedström J, Tikanoja T. et al. Elevated levels of trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in sera of infants and children after cardiac surgery. // Scand J Clin Lab Invest. – 2002 – Vol. 62, № 2. – P. 89–96.
- Andersson B., Nilsson J., Brand J. et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. // Br. J. Surg. – 2005 – Vol. 92, № 3. – P. 326–333.
- D'Ancona G., Baillet R., Poirier B. et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. // Tex. Heart Inst. J. – 2003 – Vol. 30, № 4. – P. 280–285.
- Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C et al. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. // J Am Coll Surg. – 1994 – Vol. 179. – P. 257–263.
- Chenoweth DE, Cooper SW, Hubli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass-evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. // New Eng J Med. – 1981 – Vol. 304. – P. 497–501.
- Feiner H. Pancreatitis after cardiac surgery. // Am J Surg. – 1976 – Vol. 684. – P. 131–135.
- Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL et al. Risk Factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. // N Engl J Med. – 1991 – Vol. 387. – P. 382–387.
- Fitzgerald T., Kim D., Karakozis S., et al. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. // Am. Surg. 2000 – Vol. 66, № 7. – P. 623–626.
- Frick TW, Mithofer K, Fernandez-del Castillo C et al. Intracellular trypsinogen activation is associated with elevated extracellular calcium, but not supramaximal caerulein stimulation in rat pancreatic acini. // Gastroenterology. – 1994 – Vol. 106 (suppl). – P. 293.
- Frumento R.J., Mongero L., Naka Y., et al. Preserved gastric tonometric variables in cardiac surgical patients administered intravenous perflubron emulsion // Anesth. Analg. – 2002 – Vol. 94, № 4. – P. 809–814.
- Gonzalez Ojeda A., Oronzo Mosqueda A., Barrera Zepeda L. Abdominal complications after cardiopulmonary procedures. // Rev. Gastroenterol. Mex. – 1999 – Vol. 64, № 2. – P. 61–69.

28. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. // *Lancet*. – 1990 – Vol. 335. – P. 4–8.
29. Haas GS, Warshaw AL, Daggett et al. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. // *Am. J Surg.* – 1985 – Vol. 149. – P. 508–515.
30. Hanks JB, Curtis SE, Hanks BB, et al. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. // *Surgery*. – 1982 – Vol. 92. – P. 394–399.
31. Heikkinen L.O., Ala-Kulju K.V. Abdominal complications following cardiopulmonary bypass in open-heart surgery // *Scand. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1987 – Vol. 21, № 1. – P. 1–7.
32. Hennings B, Jacobson G. Postoperative amylase excretion: a study following thoracic surgery with and without extra-corporeal circulation // *Ann Clin Res.* – 1974 – № 6. – P. 215–219.
33. Herline AJ, Pinson CW, Wright JK, et al. Acute pancreatitis after cardiac transplantation and other cardiac procedures: case-control analysis in 24,631 patients // *Am Surg.* – 1999 – Vol. 65, № 9. – P. 819–825.
34. Horn JK, Ranson JHC, Goldstein IM, et al. Evidence of complement catabolism in experimental acute pancreatitis // *Am J Pathol.* – 1980 – Vol. 101. – P. 205–211.
35. Huver H., Winning J., Straub U. Vol. Clinically diagnosed nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass retrospective study // *Vascular*. – 2004 – Vol. 12, № 2. – P. 114–120.
36. Jacobson BC, Carr-Locke DL. Hypotension during ERCP is common but not a risk factor for post-ERCP pancreatitis // *HPB (Oxford)*. – 2001 – Vol. 3, № 2. – P. 169–173.
37. Klar E, Rattner DW, Compton C et al. Adverse effects of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis // *Ann Surg.* – 1991 – Vol. 214. – P. 168–174.
38. Klar E, Messmer K, Warshaw AL. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. // *Br J Surg.* – 1990. – Vol. 70. – P. 1205–1210.
39. Koichiro T., Manabe T., Tobe T. Effect of term-ischemia and reperfusion on the rat pancreas // *Nippon Geka Hokan*. – 1991 – Sep. Vol. 60, № 5. – P. 335–341.
40. Koski G. Calcium salts are contraindicated in weaning of patients from cardiopulmonary bypass after coronary artery surgery // *J Cardiothorac Anesth.* – 1988 – № 2. – P. 570–575.
41. Kusterer K., Poschmann T., Friedemann A. et al. Arterial constriction ischemia-reperfusion and leukocyte adherence in acute pancreatitis // *Am. J. Physiol.* – 1993 – Jul. Vol. 265 (IPt). – P. 165–171.
42. Lefor AT, Vuocolo P, Parker FB. Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass // *Arch Surg.* – 1992 – Vol. 127. – P. 1225–1231.
43. Lonardo A., Grisenti A., Bonilauri S. et al. Ischemic necrotizing pancreatitis after cardiac surgery A case report and review of the literature // *Ital. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999 – Dec. Vol. 31, № 9. – P. 872–875.
44. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW et al. Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis // *Ann Surg* / – 1995 – Vol. 221. – P. 364–371.
45. Mithofer K, Schmidt J, Gebhardt MM et al. Measurement of blood flow in pancreatic exchange capillaries with FITC-labeled erythrocytes // *Microvasc Res.* – 1995 – Vol. 49. – P. 33–45.
46. Mithofer K., Andrew L. Warshaw MD, Thomas W. Frick et al. Calcium Administration Augments Pancreatic Injury and Ectopic Trypsinogen Activation after Temporary Systemic Hypotension in Rats // *Anesthesiology*. – 1995 – Vol. 83, № 6. – P. 1266–1273.
47. Moneta G.L., Misbach G.A., Ivey T.D. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery // *Am J Surg.* – 1985 – Vol. 149. – P. 648–650.
48. Murray WR, Mittra S, Mittra D, et al. The amylase-creatinine clearance ratio following cardiopulmonary bypass. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1981 – Vol. 82. – P. 248–254.
49. Noji S, Taniguchi S, Kon H. Spin label study of erythrocyte deformability. Ca-induced loss of deformability and the effects of stomatocytogenic reagents on the deformability loss in human erythrocytes in shear flow // *Biophys J.* – 1987 – Vol. 52. – P. 221–227.
50. Obermaier R., Benz S., Kortmann B. et al. Ischemia\ reperfusion-induced pancreatitis in rats a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic segment // *Clin Exp Med.* – 2001 – Mar. 1, № 1. – P. 51–59.
51. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. // *Circulation*. – 1989 – Vol. 80. – P. 1049–1062.
52. Paajanen H, Nuutinen P, Harmoinen A, et al. Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase? // *Surgery*. – 1998 – Vol. 123, № 5. – P. 504–510.
53. Perez A, Ito H, Farivar RS et al. Risk factors and outcomes of pancreatitis after open heart surgery // *Am J Surg.* – 2005 – Sep; Vol. 190, № 3. – P. 401–405.
54. Pfeffer RB, Lazarini-Robertson A, Safadi D et al. Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs // *Surgery*. – 1962 – Vol. 51. – P. 764–769.
55. Pinson C.W., Albery R.E. General surgery complications after cardiopulmonary bypass surgery // *Am. J. Surg.* – 1983 – Vol. 146, № 1. – P. 133–137.
56. Reath D.B., Maull K.I., Wolfgang T.C. General surgical complications following cardiac surgery // *Am. Surg.* – 1983 – Vol. 49, № 1. – P. 11–14.
57. Rinderknecht H. Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation // *Dig Dis Sci.* – 1986 – Vol. 3. – P. 314–321.
58. Rose Daniel M., Ranson John H. C., Joseph N. B.C.H. et al. Patterns of Severe Pancreatic Injury Following Cardiopulmonary Bypass // *Ann. Surg.* – 1984 – Vol. 199. – № 2. – P. 168–172.
59. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis // *Dig Surg.* – 2000 – Vol. 17, № 1. – P. 3–14.
60. Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. // *Ann Surg.* – 1984 – V. 200. – P. 405–413.
61. Schmidt J, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW et al. Trypsinogen activation peptides in experimental rat pancreatitis: Prognostic implication and histopathologic correlates. // *Gastroenterology*. – 1992 – Vol. 103. – P. 1009–1016.
62. Stefaniak ST, Glowacki J, Dymek D et al. Pancreatitis following heart transplantation // *Surg. Today*. – 2003 – Vol. 33, № 9. – P. 693–697.
63. Svensson LG, Decker G, Kinsley RB. A prospective study of hyperamylasemia and pancreatitis after cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg.* – 1985 – Vol. 39. – P. 409–411.
64. Zacharias A., Schwann T.A., Paranteau G.L. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery // *Tex. Heart Inst. J.* – 2000 – Vol. 27, № 2. – P. 93–99.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Курасов Е.С., Кобозова К.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

УДК: 616.714/.831-001:616.89/.12-008

Резюме

Проведен обзор современной литературы по возникновению в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы коморбидных психических (аффективных) расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрены основные звенья патогенеза, приводящие к возникновению данных нарушений, их реципрокные взаимоотношения, обуславливающие течение и тяжесть основных процессов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, отдаленный период, коморбидность, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

COMORBIDITY MENTAL DISORDERS AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Kurasov E.S., Kobozova K.A.

Conduct a review of recent literature on the emergence of the long-term brain injury co-morbid psychiatric (affective) disorders and cardiovascular diseases. The main links of pathogenesis that lead to data breaches, their reciprocal relationship, causing the course and severity of key processes.

Keywords: traumatic brain injury, a remote period, comorbidity, mental disorders, cardiovascular diseases.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространенной травматической патологии. По результатам статистического исследования, проведенного в г. Санкт-Петербурге, число пострадавших от ЧМТ составляет 9,74 на 1000 населения (12,21 – у мужчин, 7,69 – у женщин) [13].

Последствия черепно-мозговой травмы являются одной из основных причин болезненности и инвалидизации населения. Более 50% больных, перенесших ЧМТ, в той или иной степени утрачивают трудоспособность, а при тяжелых травмах эта цифра достигает 90%. По данным А.А. Потапова (2009) в России насчитывается более 2 млн. инвалидов вследствие нейротравмы. Наиболее часто от ЧМТ страдают лица молодого возраста от 25 до 40 лет, то есть наиболее социально-активная часть населения (по данным МЗ РФ в 2003 г. на каждые 200 работающих приходился 1 случай выдачи больничного листа в связи с ЧМТ в среднем на 9,6 дня) [4]. Одной из ведущих причин стойкой нетрудоспособности больных с отдаленными последствиями ЧМТ являются психические расстройства, которые после тяжелой травмы головного мозга отмечаются практически у 100% больных [11].

Психические нарушения являются ведущей причиной снижения не только трудоспособности таких пациентов, но и качества жизни, особенно в отдаленном периоде (через 2–3 месяца после легкой и через 8–12 месяцев после тяжелой травмы), когда на фоне общеклинического выздоровления нередко возникают новые (или прогрессируют имевшие место), обусловленные черепно-мозговой травмой, различные психические расстройства [8].

Наряду с этим, в последние годы все чаще появляются сведения, свидетельствующие о более высокой заболеваемости пациентов в отдаленном периоде ЧМТ различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые также относятся к числу наиболее распространенных

болезней, снижающих трудоспособность человека и, зачастую, приводящих к его инвалидизации [4].

Психопатологические нарушения при ЧМТ проявляются сразу после травмы, а в последующем отмечается их частичный или полный регресс. Следует отметить, что если в первое время после повреждения ведущие нарушения обнаруживаются в виде различных неврологических и висцеро вегетативных расстройств, то в дальнейшем именно психические нарушения, как правило, определяют клиническую картину заболевания. Вследствие этого психиатрический аспект реабилитации является наиболее важным в восстановлении трудоспособности больных.

Психические расстройства при ЧМТ весьма многообразны и отмечаются практически у всех больных в остром периоде. Отдаленные изменения представляют собой завершающий этап регресса дефицитарных нарушений, на фоне которых возможно развитие широкого круга психических расстройств. Так, по эпидемиологическим данным среди пациентов с ЧМТ чаще, чем в популяции, выявляются тревожные, депрессивные и различные поведенческие нарушения [29, 30].

В зависимости от степени восстановления психической деятельности после ЧМТ в настоящее время выделяют следующие психопатологические синдромы [4]: угнетенного сознания, дезинтегрированного сознания, выраженных когнитивных и эмоционально-волевых нарушений на фоне формально восстановленного сознания (посттравматическая деменция). Однако наиболее распространенными являются психические расстройства пограничного уровня, проявляющиеся умеренными когнитивными, эмоционально-личностными и астено-невротическими нарушениями. Они отмечаются более чем в 50% наблюдений в отдаленном периоде тяжелой ЧМТ [3, 4] и свыше 70% пациентов с сотрясанием головного мозга [3].

Отличительной особенностью умеренных когнитивных расстройств у таких больных является значительно меньшая выраженность по сравнению с посттравматической деменцией: в виде негрубых нарушений памяти, трудности сосредоточения внимания, преобладания конкретности мышления, невысокого темпа психической деятельности и, зачастую, невозможностью планирования своих действий и принятия решения [4].

Эмоционально-личностные нарушения заключаются в нивелировке или заострении преморбидных характерологических черт, обеднении эмоциональной сферы, однообразии реакций и поведения с преобладанием эйфоричности, либо немотивированных периодов раздражения. Астено-невротическая симптоматика, в свою очередь, характеризуется повышенной физической и психической утомляемостью, нередко сопровождающейся депрессивными, обсессивными или ипохондрическими переживаниями [3, 4].

Следует отметить, что еще А.В. Снежневский (1965) подчеркивал, что в отдаленном периоде ЧМТ происходит своеобразное формирование психопатоподобного синдрома, который включает в себя психоорганический синдром (хотя бы в редуцированном виде) и патологическое развитие личности. При этом на первый план выступают эмоциональные расстройства и ранее имевшие место астенические нарушения, а специфические «интеллектуальные изъяны» могут быть слабо выражены. В.П. Белов (1982) подчеркивал, что этот синдром представляет собой «нозографическую гамму», при которой сочетаются церебро-органические и психогенные симптомы, а И.А. Кудрявцев (1976) указывал на то, что после психогений и посттравматической декомпенсации при психопатоподобном синдроме нарастает психоорганическая симптоматика.

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению одновременного («сочетанного») течения психических расстройств и соматических заболеваний [12, 14, 20], рассматриваются как клинические проявления посттравматических психических нарушений, так и вопросы лечения и реабилитации соматических больных, влияние различных факторов на возникновение психических расстройств и воздействие последних на течение соматической патологии [7, 15]. В связи с этим был введен термин «коморбидность», т.е. сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени.

Еще Н.И. Пирогов (1845) заметил наличие взаимосвязи между травмой головного мозга и поражением (в разной степени) практически всех органов и систем. В дальнейшем, в ряде исследований отмечалось, что наиболее частым сочетанием в отдаленном периоде ЧМТ являются органические психические расстройства (аффективные, тревожные) и ССЗ [3, 4].

Патоморфологической основой посттравматических психических нарушений являются не только различные

структурные повреждения мозга в виде внутримозговых и порэнцефалических кист, рубцов, атрофии мозга, но и функциональные изменения [6]. При исследовании последствий и осложнений ЧМТ обнаружено, что наиболее тяжелые и специфические психические расстройства развиваются, в частности, при ликвородинамических нарушениях [4].

В настоящее время связующим звеном между психической и соматической сферой считаются эмоциональные нарушения, выражающиеся, главным образом, в форме тоски и постоянной тревоги, нейро-вегетативно-эндокринной моторной реакции и характерном ощущении страха [10, 18, 22, 28]. Согласно I. Henrichs (1969), именно неотрагированная тревога усугубляет течение ССЗ и является основным фактором риска развития кардиальных осложнений, приводящих, нередко, к смертельному исходу. Кроме этого, тревога негативно сказывается на психическом состоянии больного, подавляя эмоциональную сферу, и, зачастую, трансформируется в депрессивное состояние.

П.К. Анохин (1980) при рассмотрении патогенеза коморбидных посттравматических психических нарушений и ССЗ отмечал формирование особого «устойчивого патологического состояния», определяющегося «патологической функциональной системой» [1]. В отличие от физиологических функциональных систем, детально описанных П.К. Анохиным, патологическая система является такой организацией нервных образований, результат деятельности которой имеет дезадаптивное значение и может являться прямым патогенным фактором, обуславливающим дальнейшее развитие имеющегося или возникновение нового патологического процесса [11].

В своих исследованиях И.С. Бабчин (1969) предложил схему «цепной реакции головного мозга на травму», в которой выделял четыре последовательные фазы: дисфункция, дисциркуляция, дистрофия и атрофия головного мозга. В свою очередь Г.А. Акимов и А.А. Комисаренко (1976) подтверждают возможность перестройки мозговых структур по подобной схеме, а так же формирование подобных изменений даже в случае легкой ЧМТ. Патоморфологические изменения головного мозга вследствие травматической болезни в свою очередь создают основу для развития психических расстройств, так же влияющих на функционирование всех систем организма.

В других исследованиях указывается возможность иного варианта – развития так называемых болезней регуляции. Они возникают в результате первичных поражений не органов-мишеней, а непосредственно центра регуляции, что приводит в конечном счете к повреждению периферического органа. По мнению P. Fisher (2006) одним из патогенетических механизмов формирования соматической патологии при ЧМТ является непосредственное травматическое повреждение гипоталамуса, происходящее за счет особенностей его анатомического расположения и распределения ликвородинамической энергии в полости черепа, возникающей во время удара.

Вегетативные нарушения в большинстве случаев сопровождают черепно-мозговые травмы, а формирующиеся при этом функциональные расстройства органов и систем возникают вследствие критического снижения адаптационных возможностей нервной системы. В.А. Гиляровский (1973) отмечал, что поражение подкорковых образований, выполняющих адаптационно-трофические функции, являются причиной повышенной ранимости мозга после травмы. Эти изменения приводят во многих случаях к срывам приспособления к изменениям внешней среды, как в психологической сфере, так и в отношении адаптивных функциональных возможностей других органов и систем.

Сердечно-сосудистая система напрямую контролируется автономной нервной системой, которая осуществляет вегетативные регуляторные функции на уровне организма и находится под контролем высшей нервной деятельности. Последняя отражает биомеханику сердца и состояние регуляторных процессов в организме и является мерой диз- или адаптированности организма к влияниям внешней среды. Это подтверждается данными литературы о том, что враждебность и подавляемый гнев являются одним из независимых факторов риска развития ССЗ. В исследованиях, в которых затрагивалась данная проблема [16], отрицательное влияние подавляемой агрессии на сердечно-сосудистую систему также объясняется разбалансировкой вегетативной регуляции, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию желудочковых аритмий, повышению адгезивности тромбоцитов и возникновению сердечно-сосудистой патологии и внезапной смерти.

В ряде биохимических и нейрохимических исследований, посвященных патогенезу кардиальных нарушений при ЧМТ, было выявлено, что уже в первые часы посттравматического периода происходит формирование тяжелой степени тканевой (биоэнергетической) гипоксии [5, 13]. При этом в условиях снижения доставки кислорода к клетке образуется сложный многоступенчатый процесс, заключительным этапом которого является нарушение электротранспортной функции терминального участка дыхательной цепи [9]. Одним из проявлений этих нарушений является активация свободнорадикального перекисного окисления липидов, которое происходит на фоне быстрого истощения активности ферментативной и, особенно, низкомолекулярной антиоксидантной систем. Это приводит к развитию тяжелого окислительного стресса в ранние сроки после травмы [5], в том числе и в отдаленном периоде. В избытке образующиеся свободные радикалы могут вызывать окислительную модификацию различных структур клеток организма, в том числе и сердечно-сосудистой системы: фосфолипидов мембран, ДНК, клеточных белков с последующей утратой их биологической активности [19].

В других исследованиях указывают, что возникновение в отдаленном периоде ЧМТ тревожно-депрессивных расстройств также связано с гиперактивностью гипота-

ламо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС), симпатoadrenalовой и иммунной систем, а также подавлением серотонинергической системы [14]. При этом практически все авторы едины в том, что нейроэндокринная составляющая патогенетических изменений регулируется именно этими механизмами.

Стресс, связанный с развитием депрессии, сопровождается выбросом кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) из гипоталамуса [17]. КРФ воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза. Последняя отвечает выбросом адренокортикотропного гормона, который, стимулирует высвобождение в первую очередь глюкокортикоидов (кортизола) из коры и катехоламинов (норадреналина) из мозгового слоя надпочечников. У здоровых людей эти процессы вскоре прекращаются, поскольку ГГНС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Показано, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении ГГНС и избыточной секреции глюкокортикоидов в условиях стресса. Однако при депрессии, в т.ч. травматического генеза, этот механизм обратной связи, по-видимому, нарушается [30]. Избыточная активация ГГНС приводит к уменьшению активности мозгового нейротрофического фактора, синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии (повышением уровня липопротеидов низкой плотности и снижением липопротеидов высокой плотности).

Способность стресса вызывать ишемию миокарда подтверждена современными высокочувствительными методами визуализации миокарда – радионуклидной вентрикулографией, эхокардиографией, позитронно-эмиссионной томографией. При этом было показано, что примерно у 50% больных ИБС ишемия миокарда индуцируется психическими нагрузками. Коронарная недостаточность в ответ на психическую нагрузку проявляется в виде так называемой «немой» ишемии, верифицированной холтеровским мониторингом ЭКГ, и возникает при незначительном увеличении частоты сердечных сокращений.

Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов в формировании взаимосвязи депрессии и ИБС [25]. Было установлено, что изолированное повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочетании с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития острого коронарного синдрома, кардиальной смерти и хронической сердечной недостаточности [16]. Дальнейшие исследования показали, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (осо-

бенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), острофазовых белков (С-РБ), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- α [23, 26], хотя данные литературы в этом вопросе нередко носят противоречивый характер [25, 28]. Депрессия также ассоциируется со снижением функциональной активности иммунной системы, уменьшением активации клеток-киллеров и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию и, вероятно, со снижением системной чувствительности к глюкокортикоидам, участвующим в купировании воспалительных реакций [22, 25].

Таким образом, изменения, возникающие в отдаленном периоде ЧМТ, происходят как на макро-, так и микроуровнях, в результате которых возникают психические нарушения и коморбидные ССЗ. При этом травматическое повреждение головного мозга является существенным фактором отягощения соматического состояния. В отдаленном периоде ЧМТ психические расстройства могут осложняться сопутствующей соматической патологией, среди которой наиболее часто встречаются кардиальные заболевания (ИБС, артериальная гипертензия и нарушения ритма).

Кроме этого, отмечен факт взаимного отягощения психических и соматических расстройств в виде появления аффективной патологии, нарастания ипохондричности, формирования соматоформных болевых нарушений, а также стойко связанных с психическим возбуждением приступов пароксизмальной тахикардии и наджелудочковой экстрасистолы, сопровождающихся выраженными вегетативными нарушениями. Поэтому своевременная и эффективная диагностика и лечение коморбидных травматических психических расстройств и ССЗ у лиц молодого возраста возможна при участии специалистов различного профиля (психиатров, терапевтов). От этого напрямую зависит качество жизни этих пациентов и их профессиональное долголетие.

Литература

- Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. — М., 1980. — 197 с.
- Белов В.П. Факторы и варианты психогенных нарушений на различных этапах травматической болезни головного мозга // Психогенные (реактивные) заболевания на измененной «почве». — Воронеж, 1982. — Вып. 2. — С. 193–187.
- Доровских И.В. Психические нарушения острого периода сотрясения головного мозга у лиц молодого возраста: структура, динамика, патогенетические механизмы, ближайший клинический и экспертный прогноз. — Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 52 с.
- Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 50 с.
- Кармен Н.Б. Состояние процессов ПОЛ и антирадикальной защиты в ликворе пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 2005. — Т. 139, № 4. — С. 403–405.
- Касумова С.Ю. Патоморфология последствий черепно-мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме — 2002. — Т. 3. — М. — С. 42–54.
- Костин А.К. Психические взаимодействия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. — Дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — 204 с.
- Лихтерман Л.Б., Доброхотова Т.А., Касумова С.Ю. и др. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы // Классификация черепно-мозговой травмы. — М., 1992. — С. 153–160.
- Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патол. Физиология и эксперим. Терапия. — 2004. — № 2. — С. 2–11.
- Недува А.А. // Современная психиатрия. — 1998. — Т. 1, № 6. — С. 1–6.
- Никифоров А.С. Клиническая неврология. — М.: Медицина, 2002. — 792 с.
- Ромасенко Л.В. Депрессия и заболевания сердечно-сосудистой системы // Социальная психиатрия — М., 2004. — № 1. — С. 237–243.
- Русakov В.В. Роль окислительного стресса в формировании кардиодепрессии при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. — 2009. — № 1. — С. 48–53.
- Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психические расстройства в общей медицине. — 2007. — Вып. 1. — С. 4–10.
- Balon R. Reflection on Relevance: The Fields of Psychosomatics and Psychotherapy in 2006. *Psychother Psychosom* 2007; 76:4; P. 203–212.
- Chalmers J. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke // The importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. *Blood pressure*. — 2001. — № 10. — P. 51–57.
- Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387–97.
- Dinan T.G. Hum. *Psychopharmacol. Clin. Exp.* — 2000. — Vol.16. — P. 89–93.
- Eaker E.D., Sullivan L.M. // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 1267–1271.
- Farooqui A.A., Horrocks L.A. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1998; 18 (6): 599–608.
- Fischer P., Zehetmayer S., Bauer K., Huber R., Jungwirth S., Tarigl K. Relation between vascular risk factors and cognition et age 75 // *Acta Neurol Scand*. 2006 Aug; 114 (2): P. 84–90.
- Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472–86.
- James, P.R., Taggart, P., et al. // *Eur. Heart J*. 2000. Vol. 21 (12). P. 1023–1028.
- Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M., et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419–24.
- Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S37–S41.
- Mulvihill N.T., Foley J.B. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 87:201–4.
- Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:181–93.
- Schins A., Tulner D., Lousberg R., et al. Inflammatory markers in depressed postmyocardial infarction patients. *J Psychiatr Res* 2005;39:137–144.
- Watkins L.L., Grossman P., Krishnan R., Sherwood, A. // *Psychosomatic Medicine*. 2000. Vol. 60 (4). P. 498–502.
- Tateno A., Jorge R.E., Robinson R.G. Clinical Correlates of Aggressive Behavior After Traumatic Brain Injury. // *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 15. May 2003. P. 155–160.
- Young-Xu Y. Long-term statin use and psychological well-being / Y. Young-Xu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 690–697.

Контактная информация

Курасов Евгений Сергеевич
Тел.: +7 (911) 963-02-21
e-mail: doc4678@mail.ru

ЛАЗЕРНАЯ КОНФОКАЛЬНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ – НОВЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Ройтберг Г.Е.^{1,2}, Креймер В.Д.¹, Тарабарин С.А.^{1,2}, Маколин И.А.¹,
 Старикова Н.Е.¹, Рудакова И.М.¹, Хомякова И.А.³

УДК: 616-073.753.1-076-072.1

¹ Клиника ОАО «Медицина», г. Москва

² Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
 кафедра терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей, г. Москва

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, г. Москва

Резюме

Представлены возможности перспективного, малоизученного и практически нераспространенного в России и странах Ближнего Зарубежья нового метода эндоскопической диагностики – лазерной конфокальной эндомикроскопии в сравнении с существующими в настоящее время видами хромоэндоскопии. Дана характеристика двум различным типам конфокальных эндомикроскопов. Показаны принципиальные отличия и клинико-диагностические возможности обоих методов конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Ключевые слова: эндомикроскопия – конфокальная – хромоэндоскопия.

LASER CONFOCAL ENDOMICROSCOPY – THE NEW METHOD OF EARLY ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS OF STRUCTURAL CHANGES OF ORGANS AND ORGANISM TISSUES

Roytberg G.E., Kreymmer V.D., Tarabarin S.A., Makolin I.A., Starikova N.E.,
 Rudakova I.M., Khomyakova I.A.

Possibilities perspective, little-studied and almost not extended in Russia and the countries of the Near abroad of a method – laser confocal endomicroscopy in comparison with kinds existing now khromoendoscopy are presented.

Diagnostic possibilities perspective, little-studied and almost not extended in Russia and the countries of the Near abroad of a new method endoscopic diagnostics – laser confocal endomicroscopy in comparison with kinds existing now khromoendoscopy are presented. The characteristic is given two various types of confocal endomicroscopies. Basic differences and clinical-diagnostic possibilities of both methods of confocal laser endomicroscopy are shown.

Keywords: endomicroscopy – confocal – khromoendoscopy.

В течение последнего десятилетия, по мере усовершенствования технологий и с появлением новых цифровых видеоскопических систем узкоспектральной эндоскопии — Narrow Band Imaging (NBI), Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE), флуоресцентных эндоскопов, стало возможным не только осматривать слизистую оболочку, выявляя очаги воспаления и/или деструкции, но и визуально, с большой достоверностью, определять очаги возможных структурных изменений [1, 4, 5, 9, 11, 14]. Это позволило значительно упростить методику проведения уточняющих технологий, уменьшить травматизацию слизистой оболочки при заборе меньшего количества материала для морфологических исследований за счет большей наглядности измененных очагов слизистой [2, 6–8].

В 2004–2005 годах для эндоскопических обследований пациентов впервые в клинической практике начали применять лазерные конфокальные эндомикроскопы «Pentax» (Япония), и лазерные конфокальные системы «Cellvizio — miniprobe», производства «Mauna Kea Technologies» (Франция) [3, 21, 25].

Первые научные публикации, базирующиеся на результатах применения нового метода эндоскопической диагностики относятся к 2007–2009 гг., когда исследователями были представлены сведения о новой технологии, которая может быть наиболее эффективной для ранней диагностики при обследовании пациентов с заболева-

ниями органов пищеварения, осуществлялись первые попытки классификации типов патологии, по результатам нового метода [17, 19, 35–38, 40].

Целью публикации является освещение новых диагностических возможностей эндоскопии в выявлении ранних структурных изменений в слизистой оболочке обследуемых органов в связи с применением конфокальных лазерных эндомикроскопических систем (КЛЭС); в англоязычной литературе – confocal laser endomicroscopy (CLE).

При эндоскопическом исследовании большое значение имеет детализация визуальной картины. Важное место в своевременной диагностике ранних структурных изменений занимает онконастороженность врача-исследователя. Использование функций увеличения, осмотр в узком спектре, применение различных видов хромоэндоскопии повышает информативность исследования и способствует поиску даже незначительных изменений в слизистой оболочке [8].

С целью витального (прижизненного, in vivo) определения очагов воспаления и/или деструкции, а также очагов структурных изменений в слизистой оболочке обследуемых органов в различные временные промежутки, вплоть до настоящего времени при проведении эндоскопических обследований применяют химические красители [10, 12].

Наиболее широко распространены и хорошо себя зарекомендовали растворы Люголя, метиленового синего, конго-красного, индигокармина, которые с различной степенью активности и выраженности проникают в структуры слизистой оболочки при их инстиляции на ее поверхность. При этом происходит избирательное «накопление» красителей измененными тканевыми структурами. Это в равной степени относится как к опухолевидным образованиям на различных стадиях их развития и распространенности, при различной степени выраженности, так и к состояниям, называемым «ранними раками» и/или «предраковыми» изменениям слизистой оболочки. К последним относят, прежде всего, различного типа метаплазии и дисплазии эпителия. При нанесении на слизистую оболочку определенных красителей, происходит определенного типа «прокрашивание» очагов со структурными изменениями, характерное для того или иного патологического процесса.

Применение химических красителей при проведении эндоскопических обследований имеет свои положительные стороны, в связи с чем, по настоящее время в научно-медицинской литературе много публикаций, в которых широко пропагандируется их использование.

Без сомнения, применение химических красителей при проведении эндоскопических обследований имеет массу достоинств, из которых главными являются простота, экономичность и относительно легкая доступность.

В последние годы созданы такие цифровые аналоги хромоскопии, как NBI, FICE, флуоресцентная эндоскопия, увеличительная эндоскопия [6–8, 12, 14]. Это способствовало повышению эффективности проводимых и все более широко распространяемых методов эндоскопической диагностики воспалительных, деструктивных и структурных изменений на самых ранних стадиях. Использование указанных методов электронной хромоскопии позволяет обнаруживать очаги изменения слизистой в процессе выполнения исследований, не удлиняя его времени, позволяя с высокой степенью вероятности предвидеть гистологический ответ [7, 16, 41]. Последнее

обстоятельство является принципиальным отличием электронной от обычной химической хромоскопии.

Возникновение нового направления в эндоскопии – лазерной конфокальной эндомикроскопии открывает еще более широкие возможности в прицельной диагностике структурных изменений при проведении обследований, становящихся в последнее время все более скрининговыми [20].

Безусловно, внедрение новых технологий, как правило, «дорогое удовольствие», но способствует более эффективному и своевременному выявлению патологии на самых ранних стадиях ее развития. Это крайне важно и актуально для нас с той точки зрения, что выявляемость онкопатологии в нашей стране преимущественно на поздних стадиях, когда последующее лечение бывает уже несвоевременным и малоэффективным.

Методы

В настоящее время существует два вида оборудования для проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии.

В одном случае речь идет о конфокальном эндоскопе производства PENTAX (Япония), в другом — о конфокальной видеоэндоскопической системе «Cellvizio-mini-probe» производства Mauna Kea Tech. (Франция).

I. Конфокальный эндоскоп PENTAX. Механизм сканирования. Одно стекловолокно используется для проецирования на образец микроскопического в диаметре лазерного луча. Лазер находится в отдельном блоке конфокальной эндомикроскопической системы (рис. 1).

Свет, излучаемый из точки фокусировки (обычно получаемый за счет флуоресценции), попадает обратно в тот же световод и направляется в детектор конфокального микроскопа. Свет, исходящий от других точек образца за пределами точки фокусировки, не попадает в световод из-за его узкой направленности и не регистрируется детектором, детектор «видит» только точку фокусировки. Таким образом происходит выбор области изображения

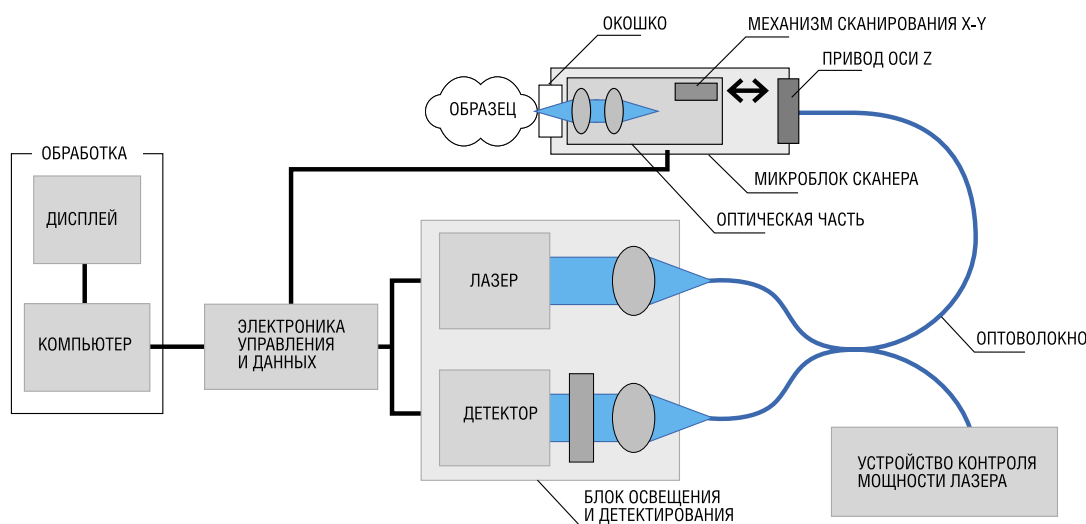


Рис. 1. Блок-схема системы

при помощи одноволоконного световода. Эта методика запатентована и именно она позволяет сделать такие миниатюрные конфокальные эндомикроскопы. Изображение создается при сканировании кончика световода под управлением компьютера, который собирает сигнал с детектора в матрицу изображения, отображает картинку на экран в реальном времени, пока микроскопический лазерный луч движется по образцу [3].

Z-управление – это управление глубиной расположения конфокальной плоскости сканирования ткани. Когда дистальный конец конфокального эндомикроскопа касается исследуемой ткани, оператор может управлять положением плоскости сканирования, приближая или удаляя её от объектива конфокального сканирующего микроскопа. Это достигается перемещением всего сканирующего механизма внутри дистального конца конфокального эндомикроскопа. За счет такого перемещения возможно изменение глубины сканирования на 250 микрон, или четверть миллиметра. Эндоскопист управляет глубиной рассматриваемой области при помощи специальной кнопки на корпусе эндоскопа. Важно, что при этом дистальный конец эндоскопа должен находиться в соприкосновении с тканями пациента. Все перемещения дистального конца при этом не вызывают сдвига картинки, а изменение давления дистального конца конфокального эндомикроскопа на ткани не изменяет глубины сканирования.

Конфокальный лазерный эндомикроскоп PENTAX — это обычный современный цифровой видеоэндоскоп, в конструкцию которого встроен микроскоп с разрешающей способностью $\times 1000$ (рис. 2).

II. Конфокальная видеоэндоскопическая система «Cellvizio-miniiprobe», Mauna Kea Tech., Франция. Механизм сканирования. Видеоэндоскопическая система «Cellvizio» производства Mauna Kea Tech. (Франция) состоит из блока – источника лазерного излучения с частотой 488 – 600 нм, а также непосредственно «рабочей части» – световода (оптоволоконного датчика), рис. 3, 4.

Одно существенное техническое обстоятельство отличает данный аппарат от конфокального эндоскопа PENTAX – отсутствие эндоскопа, как такового. В комплект оборудования входит световолокно (датчик), который вводится в полость обследуемого органа через инструментальный канал эндоскопа. Последнее обстоятельство дает возможность применять данную установку в качестве приставки к любым типам и видам эндоскопической техники.

Как правило, конфокальные лазерные эндомикроскопы применяют в практической деятельности эндоскопических подразделений лечебно-профилактических учреждений для обследований проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта – гастроскопия и колоноскопия [13, 19, 26, 29, 32, 46]. Четко сформулированных и определенных показаний для данного вида обследований в настоящее время в нашей стране нет. Это обусловлено тем обстоятельством, что данный вид диагностики практически еще не имеет широкого распространения. Так, конфокальная эндомикроскопия

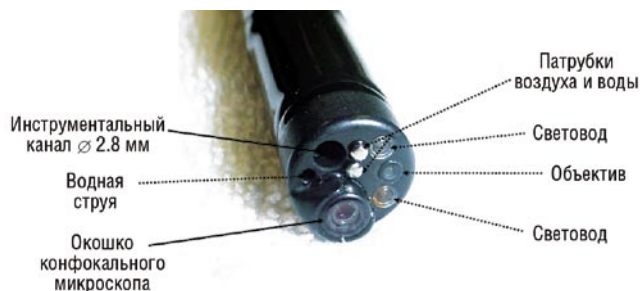


Рис. 2. Принцип устройства конфокального лазерного эндомикроскопа «PENTAX», Япония

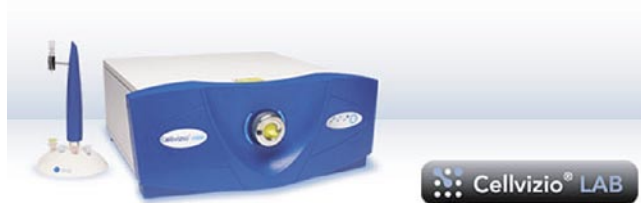


Рис. 3. Блок – источник лазерного излучения



Рис. 4. Общий вид конфокальной видеоэндоскопической системы «Cellvizio-miniiprobe», Mauna Kea Tech

обоих видов в настоящее время в России применяется для обследования больных не более, чем в 3–5 клиниках Москвы и Санкт-Петербурга.

По данным литературы основными показаниями для проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии являются: диагностика структурных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчных протоков, толстой кишки на ранних стадиях, в том числе предраковые изменения — метаплазия и дисплазия, а также ранние раки [23, 29–32].

По данным отечественных и иностранных авторов, конфокальные эндомикроскопы PENTAX применяются исключительно для обследования проксимальных и дистальных отделов пищеварительного тракта [13, 26, 27]. Это обусловлено единственным техническим обстоятельством — конфокальные эндомикроскопы PENTAX выпускаются фирмой только в двух видах, на базе стандартных гастроскопов и колоноскопов. В этом имеется определенный смысл с точки зрения того, что гастроскопия и колоноскопия – наиболее распространенные виды эндоскопической диагностики, которая наиболее востребована.

Распространенность второго типа конфокальной эндомикроскопии – «Cellvizio-miniprobe» более практически значима. Эту значимость обуславливает то обстоятельство, что миниатчик, который проводится через инструментальный канал эндоскопа любого диаметра, можно применять при проведении не только стандартных обследований, но и при проведении бронхоскопии, во время РХПГ, в том числе при обследовании желчевыводящих путей, подозрении на стриктуры холедоха, патологических изменений в главном панкреатическом протоке [22–24, 28, 33, 35, 45, 47, 48]. В литературе имеются сведения о применении системы «Cellvizio-miniprobe» во время лапароскопии для ранней диагностики распространенности онкологического процесса со стороны серозной оболочки органов брюшной полости, при проведении обследований ЛОР-органов, урологических обследованиях [3, 36, 39, 43]. Наряду с этим, преимуществом данного прибора является то, что система «Cellvizio-miniprobe» является первым и единственным флуоресцентным конфокальным эндоскопом. Эта система, в отличие от эндоскопа PENTAX дает возможность получать как отдельные снимки, так и динамические микроскопические видеозаписи любой ткани организма на клеточном уровне [15, 18, 42–46, 50].

Основополагающим моментом для адекватного проведения эндоскопической диагностики методом конфокальной лазерной эндомикроскопии с применением системы «Cellvizio-miniprobe» является сочетание применения современных «уточняющих» технологий, прежде всего, – NBI или FICE [19, 34]. При этом следует особо подчеркнуть то обстоятельство, что до настоящего времени в отечественной и мировой специальной медицинской литературе четко не определены и не описаны критерии оценки визуальной картины при применении технологии FICE для диагностики структурных изменений в слизи-

стой оболочке обследуемых органов. Следовательно, наиболее клинически и прогностически значимым является использование конфокальной эндомикроскопии методом минипроб в сочетании с NBI. В этом случае конфокальная система позволит практически со 100-процентной вероятностью определить место для забора материала для последующего морфологического исследования [49, 51].

Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1. Метод лазерной конфокальной эндомикроскопии, являясь в настоящее время одним из самых передовых в мире для ранней диагностики структурных изменений, в нашей стране в настоящее время находится на начальном этапе развития.
2. В отечественной литературе не описана методика применения, не определены и четко не сформулированы показания или противопоказания к проведению данного вида обследования, нет единой классификации, систематизирующей эндоскопическую и морфологическую картину.
3. Система конфокальной лазерной эндомикроскопии «Cellvizio-miniprobe» дает возможность внедрения нового метода диагностики не только при проведении стандартных эндоскопических обследований, но и при выполнении более сложных, в том числе хирургических эндоскопических вмешательствах, в урологии, гинекологии, других областях медицины.

Таким образом, применение конфокальной лазерной эндоскопии методом «минипроб», сочетающей в себе достоинства обычной видеоэндоскопии, микроскопии и флуоресценции является новым, актуальным, крайне важным и перспективным направлением развития современной медицины. Сочетание конфокальной лазерной эндоскопии представленным способом «минипроб» с методами цифровой виртуальной хромоэндоскопии, прежде всего, – NBI, значительно расширяют диагностические и прогностические возможности в выявлении неопластических поражений различной локализации на самых ранних стадиях, представляя возможность визуализировать структурные изменения на клеточном уровне непосредственно в ходе исследования.

Литература

1. Автофлуорисцентная видеоэндоскопическая система. [Электронный ресурс] // <http://www.astek-npo.ru/med/equipment/endoscopy/safe/safe3000.htm>.
2. Волерт Т.А. Применение технологии FICE в диагностике эрозивных поражений пищевода у детей. [Текст] / Т.А. Волерт, А.Б. Корнилова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – М. – 2010. – С. 134. – абстр. 505.
3. Конфокальная эндомикроскопия. [Электронный ресурс] / Новые технологии Пентакс. // <http://www.pentax-med.ru/confocal/confocal.htm>.
4. Креймер В.Д. Атлас цифровой гастроинтестинальной эндоскопии. [Текст] / В.Д. Креймер, В.П. Тюрин, Е.А. Коган. – М.: «Бином», 2011. – 120 с.: ил.
5. Креймер В.Д. Новые возможности эндоскопической диагностики хронических колитов / В.Д. Креймер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 38–41.
6. Пеганова Е.В. Узкоспектральная эндоскопия в дифференциальной диагностике метаплазий пищевода. [Текст] / Е.В. Пеганова, Н.Н. Митракова, В.Л. Рыжков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – М. – 2010. – С. 137. – абстр. 514.

7. Рыжков В.Л. Опыт использования NBI-технологии в эндоскопии желудка. [Текст] / В.Л. Рыжков, Н.Н. Митракова, Е.В. Пеганова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – М. – 2010. – С. 125. – абстр. 471.
8. Самойлов А.Б. Верификация злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, выявленных при эндоскопических исследованиях. [Текст] / А.Б. Самойлов, И.В. Нагай, С.Р. Добровольский // Сб. тезисов XV Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М. – 2011. – С. 214–215.
9. Технология интеллектуального цветового выделения FICE. [Электронный ресурс] // <http://www.medcom.ru/medcore/fujinon/fice.htm>.
10. Ушаева Л.А. Хромоэндоскопия как метод улучшения диагностики заболеваний проксимального отдела желудочно-кишечного тракта. [Текст]: Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2009. – 142 с.
11. Флуоресцентные методы в диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта (Обзор литературы). [Текст] / О.Б. Дронова, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова, А.Н. Мищенко, и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 68–73.
12. Хромокопия в диагностике пищевода Барретта. [Текст] / Н.В. Корочанская, и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – М. – 2010. – С. 10. – абстр. 27.
13. Щербakov П.Л. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике пищевода Барретта. [Текст] / П.Л. Щербakov, С.Г. Хомерики, М.В. Кирова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – С. 3–7.
14. Эндоскопическая диагностика ГЭРБ с использованием технологии FICE. [Текст] / В.А. Стародубцев, и др. // Сб. тезисов XV Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М. – 2011. – С. 239–241.
15. Atiq M. Cholangiocarcinoma: an endoscopist's perspective. [Text]. / M. Atiq, M. Javle, S. Dang, J.H. Lee // Expert Rev of Gastroenterol & Hepatol. – 2010. – Vol. 4. – № 5. – P. 601–611.
16. Basseri RJ. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. [Text]. / RJ Basseri, B Basseri, KA Papadakis // Expert Rev of Gastroenterol & Hepatol. – 2011. – Vol. 5. – № 1. – P. 59–66.
17. Bojarski C. Malignant transformation in inflammatory bowel disease: prevention, surveillance and treatment – new techniques in endoscopy. [Text] / C. Bojarski // Dig Dis. – 2009. – Vol. 27. – № 4. – P. 571–575.
18. Bronchoscopic fiberoptic confocal fluorescence microscopy image characteristics and pathologic correlations. [Text]. / JJ Filner, et al. // J of Bronchology & Interventional Pulmon. – 2011. – vol. 18. – № 1. – P. 23–30.
19. Classification of gastric pit patterns by confocal endomicroscopy. [Text]. / JN Zhang, et al. // Gastrointest Endosc. – 2008. – Vol. 67. – № 6. – P. 843–853.
20. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. [Text]. / T Hlavaty, et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. __. – № __. – P. __–__.
21. Combined use of narrow-band imaging magnification endoscopy and miniprobe confocal laser microscopy in neoplastic Barrett's esophagus. [Text]. / S. Miehlke, et al. // Endoscopy. – 2007. – Vol. 39. – Suppl 1. – P. E316.
22. Comparison of probe-based confocal laser endomicroscopy with virtual chromoendoscopy for classification of colon polyps. [Text]. / A.M. Buchner, et al. // Gastroenterol. – 2010. – Vol. 138. – № 3. – P. 834–842.
23. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics. [Text]. / C.S. Loeser, et al. // J of Clin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45. – № 3. – P. 246–252.
24. [20]. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. [Text]. / L. Thiberville, et al. // Proc Am Thorac Soc. – 2009. – Vol. 6. – № 5. – P. 444–449.
25. Confocal laser endomicroscopy. [Text]. / R. Kiesslich, et al. // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2005. – Vol. 15. – № 4. – P. 715–731.
26. Confocal laser endomicroscopy and immunoendoscopy for real-time assessment of vascularization in gastrointestinal malignancies. [Text]. / DI Gheonea, et al. // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 21–27.
27. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. [Text]. / M. Goetz, et al. // J Biophotonics. – 2011. – May 13. doi: 10.1002/jbio.201100022.
28. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy. [Text]. / A Meining, et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – № 9. – P. 1057–1060.
29. Diagnosing Helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy. [Text]. / R Kiesslich, et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – № 7. – P. 2119–2123.
30. Dunbar KB. Endomicroscopy in the evaluation of Barrett's esophagus. [Text]. / KB Dunbar // Curr Opin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 27. – № 4. – P. 374–382.
31. Evolving endoscopic technologies for the detection of dysplasia in inflammatory bowel diseases. [Text]. / A. Buda, et al. // Ann Ital Chir. – 2011. – Vol. 82. – № 1. – P. 29–35.
32. Experienced versus inexperienced confocal endoscopists in the diagnosis of gastric adenocarcinoma and intestinal metaplasia on confocal images. [Text]. / LG Lim, et al. // Gastrointest Endosc. – 2011. – Vol. 73. № 6. – P. 1141–1147.
33. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. [Text]. / FS Fuchs, et al. // Respiration. – 2011. – Vol. 81. – № 1. – P. 32–38.
34. High-resolution miniprobe-based confocal microscopy in combination with video mosaicing (with video). [Text] / V Becker, et al. // Gastrointest Endosc. – 2007. – Vol. 66. – № 5. – P. 1001–1007.
35. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. [Text] / L Thiberville, et al. // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 33. – № 5. – P. 974–985.
36. Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time. [Text] / V Becker, et al. // Gastrointest Endosc. 2008 – Vol. 68 – № 2 – P. 319–323.
37. In vivo histopathology for detection of gastrointestinal neoplasia with a portable, confocal miniprobe: an examiner blinded analysis. [Text] / A Meining, et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – № 11. – P. 1261–1267.
38. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. [Text] / H Pohl, et al. // Gut. – 2008. – Vol. 57. – № 12. – P. 1648–1653.
39. Needle-based confocal endomicroscopy for in vivo histology of intra-abdominal organs: first results in a porcine model (with videos). [Text] / V Becker, et al. // Gastrointest Endosc. – 2010. – Vol. 71. – № 7. – P. 1260–1266.
40. New Technology May Mean Immediate Diagnosis For Patients With GI Diseases [Electronic resource] // <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/05/080519120157.htm>.
41. Non-sequential narrow band imaging for targeted biopsy and monitoring of gastric intestinal metaplasia. [Text] / R Rerknimitr, et al. // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – № 10. – P. 1336–1342.
42. Nguyen NQ. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders. [Text]. / NQ Nguyen, RW Leong // J Gastroenterol Hepatol. – 2008. – Vol. 23. – № 10. – P. 1483–1491.
43. Optimal fluorescein dose for intravenous application in miniprobe-based confocal laser scanning microscopy in pigs. [Text] / V Becker, et al. // J Biophotonics. – 2011. – Vol. 4. – № 1–2. – P. 108–113.
44. Othman M.O. Confocal laser endomicroscopy: is it prime time? [Text]. / MO Othman, M.B. Wallace // J Clin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45. – № 3. – P. 205–206.
45. Pancreaticoscopy with miniprobe-based confocal laser-scanning microscopy of an intraductal papillary mucinous neoplasm (with video). [Text] / A Meining, et al. // Gastrointest Endosc. – 2009. – Vol. 69. – № 6. – P. 1178–1180.
46. Prospective evaluation of the learning curve of confocal laser endomicroscopy in patients with IBD. [Text] / H Neumann, et al. // Histol Histopathol. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 867–872.
47. Results of a phase I–II study on intraductal confocal microscopy (IDCM) in patients with common bile duct (CBD) stenosis. [Text] / M Giovannini, et al. // Surg Endosc. – 2011. – Vol. 25. – № 7. – P. 2247–2253.
48. Salaun M. Confocal endomicroscopy of the lung: from the bronchus to the alveolus [in french, text]. / M. Salaun, G. Bourg-Heckly, L. Thiberville. // Revue des Maladies Respir. – 2010. – Vol. 27. – № 6. – P. 579–588.
49. State of the art in the endoscopic imaging and ablation of Barrett's esophagus. [Text] / AM Panossian, et al. // Dig Liver Dis. – 2011. – Vol. 43. – № 5. – P. 365–373.
50. The learning curve of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy for prediction of colorectal neoplasia. [Text] / AM Buchner, et al. // Gastrointest Endosc. – 2011. – Vol. 73. – № 3. – P. 556–560.
51. Visualization of lymphoepithelial lesions in gastric mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma by miniprobe confocal laser microscopy. [Text] / A Morgner, et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – № 9. – P. e37.

Контактная информация

Креймер В.Д.
 Тел.: +7 (903) 741-52-56
 e-mail: KreymerVD@mail.medicina.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ • CLINICAL OBSERVATIONS

РЕКОНСТРУКЦИЯ КОРНЯ
АОРТЫ В МОДИФИКАЦИИ
МЕТОДА YAMAGUCHI КАК
СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ АОРТАЛЬНОГО
ПОРОКА С УЗКИМ
ФИБРОЗНЫМ КОЛЬЦОМШевченко Ю.Л., Попов Л.В.,
Кучеренко В.С., Гудымович В.Г.,
Волкова Л.В., Геращенко А.В.,
Семьяшкин А.М.

УДК: 616.132-007.2-089

NARROW ANNULUS FIBROUS AORTIC
ROOT RECONSTRUCTION IN MODIFIED
YAMAGUCHI METHOD IN AORTIC VALVE
SURGERYShevchenko Y.L., Popov L.V., Kucherenko V.S.,
Gudymovich V.G., Volkova L.V., Gerashchenko A.V.,
Semyashkin A.M.

Целью данной работы является демонстрация методики расширяющей пластики корня аорты в модификации метода Yamaguchi на основе клинического наблюдения успешного хирургического лечения пациентки с узким фиброзным кольцом (ФК) аортального клапана.

Хирургическое лечение аортальных пороков (АП) с узким корнем аорты представляет собой одну из наиболее актуальных проблем в современной кардиохирургии. Пациенты с АП и узким ФК составляют около трети больных, нуждающихся в протезировании аортального клапана (ПАК).

В настоящее время при хирургической коррекции АП с узким ФК возникает дилемма относительно оправданности использования искусственных клапанов сердца (ИКС) малого диаметра или применения методик расширения узкого корня аорты.

Имплантация протеза малого диаметра, как правило, требует меньшего времени пережатия аорты и искусственного кровообращения (ИК), однако, в послеоперационном периоде возможно развитие синдрома несоответствия про-

теза клапана пациенту (НПКП) в виде высоких транспротезных градиентов давления, замедляющих регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), что в конечном итоге приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения.

Методики расширяющих пластик ФК сопряжены с более длительным временем аноксии миокарда и ИК, высоким риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде в виде кровотечения и нарушений ритма сердца. Однако, реконструкция ФК аортального клапана, целью которой является имплантация протеза адекватного диаметра, приводит к регрессии гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшению внутрисердечной гемодинамики, уменьшению времени аноксии миокарда, предотвращает развитие застойной сердечной недостаточности.

Пациентка П., 56 лет, поступила в Пироговский Центр 07.11.10 с жалобами на боли в области сердца, одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке, перебои в работе сердца, общую слабость.

Из анамнеза известно, что впервые врожденный порок сердца в виде двустворчатого аортального клапана, стеноза устья аорты и кальциноза аортального клапана III степени был выявлен в 2005 году. Оперативное вмешательство ранее не предлагалось. Больная находилась под наблюдением кардиолога поликлиники по месту жительства. Ухудшение состояния отмечает с апреля 2010 года, когда появились и стали прогрессировать явления сердечной недостаточности: инспираторная одышка при минимальной нагрузке, отеки на нижних конечностях, ангинозные боли, снижение толерантности к физической нагрузке. Страдает гипертонической болезнью с 2001 года с повышением артериального давления до максимальных цифр 280/130 мм рт.ст. Рост 164 см, масса тела 74 кг, площадь поверхности тела 2,22 м².

При обследовании в клинике до операции получены следующие результаты: ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 76 в минуту. Эхо-кардиографически отмечаются признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (МЖП 1,9 см, Зст. 1,7 см.), ФВ – 70%. Аортальный клапан: фиброзное кольцо 1,9 см², кальциноз III степени, максимальный градиент на клапане 155 мм рт.ст., средний – 95 мм рт.ст., регургитация на АК 0-1

степени, восходящий отдел аорты – 3,3 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазу, конгломерат кальция в основании задней створки, регургитация на клапане I степени.

По данным коронарографии – без гемодинамически значимых стенозов.

09.11.10 выполнена операция: расширяющая пластика фиброзного кольца аортального клапана в модификации по Yamaguchi, протезирование аортального клапана двустворчатым протезом МЕДИНЖ-23 в условиях ИК.

При интраоперационной ревизии – створки клапана ригидные, отмечается выраженный кальциноз. Фиброзное кольцо АК малого диаметра (диаметр 19 мм). Створки иссечены с проведением декальцинации.

Учитывая площадь поверхности тела больной (2,22 м²), при которой минимальная индексированная площадь эффективного отверстия (ПЭО) искусственного клапана должна составлять не менее 1,88 см² с целью профилактики развития синдрома НПКП, было принято решение выполнить расширяющую пластику в модификации по Yamaguchi. Выбор этой методики был обусловлен необходимостью увеличения аортального кольца на 2–3 стандартных размера ИКС больше, тогда как другие виды пластик не позволяют имплантировать протез, адекватный больному.

Выполнен разрез через основание некоронарной створки и основание передней створки митрального клапана (на 5–6 мм ниже фиброзного кольца). В образованный расширяющий разрез непрерывным швом вшита заплатка из ксеноперикарда (пролен 4/0). Выполнен разрез стенки аорты через коронарную комиссуру к межжелудочковой перегородке. В образованный разрез вшита вторая заплатка из ксеноперикарда (пролен 4/0). На 12-ти п-образных швах на прокладках (3 шва пролен 3/0, 9 швов этибонд) (методика проведения швов – с желудочковой поверхности фиброзного кольца аорты в полость аорты) в супрааннулярную позицию имплантирован двустворчатый протез МЕДИНЖ-23. Оставшиеся части ксеноперикардальных заплат фиксированы к краям аорты. Свободные края ксеноперикардальных заплат фиксированы между собой непрерывным однорядным швом (Рис. 1, 2.)

Шарыкин А.С., Шиликовская Е.В., Попова Н.Е.
УСПЕШНОЕ УСТРАНЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У РЕБЕНКА С РАБДОМИОМой СЕРДЦА

Ранний послеоперационный период протекал гладко, больная выписана в удовлетворительном состоянии на 14 суток после операции. Операция гемодинамически эффективна.

Трансторакальное ЭхоКГ исследование выполнялось при выписке и через 6 месяцев после операции. По данным ЭхоКГ в динамике определяется снижение максимального и среднего градиентов дав-

ления на аортальном клапане (20 мм рт.ст, 12 мм рт.ст, соответственно), тенденция к регрессии гипертрофии миокарда ЛЖ (ЗСЛЖ – 17 мм, МЖП – 15 мм). Функция механического протеза не нарушена.

Больная продолжает находиться под динамическим наблюдением.

Таким образом, модифицированная методика по Yamaguchi является гемодинамически эффективным и надежным способом расширяющей пластики узкого корня аорты. Соотношение ППТ пациента и физических параметров имплантированного аортального протеза должно лежать в основе принципа индивидуального подбора ИКС конкретному больному непосредственно перед операцией для предупреждения развития синдрома НПКП и связанных с ним осложнений в послеоперационном периоде. Расширение корня аорты в модификации Yamaguchi позволяет корригировать порок путем замещения клапана механическим протезом адекватного размера.

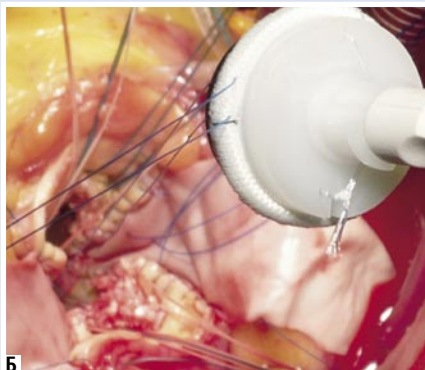
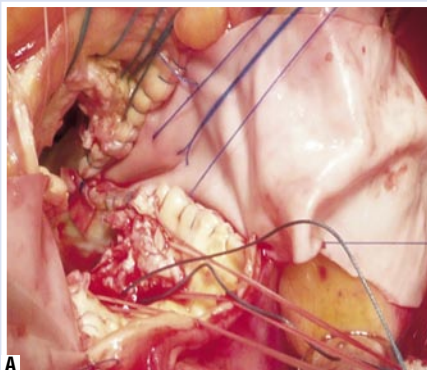


Рис. 1. А – Вид вшитых ксеноперикардальных заплат в зону некоронарного и правого коронарного секторов корня аорты. Б – этап имплантации механического протеза в аортальную позицию

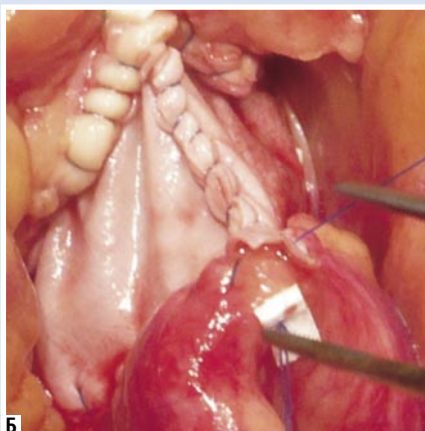
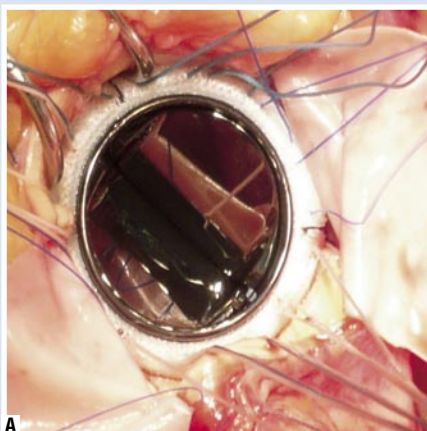


Рис. 2. А – вид имплантированного протеза в корне аорты. Б – Реконструкция восходящего отдела аорты встречными ксеноперикардальными заплатами

Контактная информация

Кучеренко В.С.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: vkucherenko@km.ru

УСПЕШНОЕ УСТРАНЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У РЕБЕНКА С РАБДОМИОМой СЕРДЦА

Шарыкин А.С., Шиликовская Е.В., Попова Н.Е.

УДК: 616.12-006.364-053.2-089

SUCCESSFUL ELIMINATION OF SUPRAVENTRICULAR RHYTHM DISORDERS IN AN INFANT WITH CARDIAC RHABDOMYOMA

Sharykin A.S., Shilykovskaya E.V., Popova N.E.

Нарушения ритма сердца у детей могут быть связаны с врожденной или приобретенной патологией сердца, в том числе – с внутрисердечными новообразованиями [4]. Мы наблюдали пациентку с суправентрикулярной аритмией, спрово-

цированной опухолью сердца при туберозном склерозе.

Приводим описание наблюдения.

Пациентка Д., 2,5 г., направлена в ДКДЦ на кардиологическую консультацию по поводу аномальных образований сердца. Ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности и родов. На 23 неделе гестации выполнена фетальная эхокардиография – обнаружена эхопозитивная структура в левом желудочке диаметром 2 мм, однако без компрометации сердечной деятельности. После рождения в возрасте 5 мес. впервые диагностированы нарушения ритма сердца:

частые одиночные суправентрикулярные экстрасистолы (до 19 000–20 000 в сутки), парные экстрасистолы, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, зарегистрированные при Холтеровском мониторировании (ХМ) (рис. 1).

При ЭХОКГ, выполненной в ведомственной поликлинике по месту работы родителей, какой-либо патологии сердца не выявлено. По поводу суправентрикулярной аритмии в течение нескольких месяцев получала лечение финлепсином-ретард, препаратами нейрометаболического, кардиотрофического и мембраностабилизирующего ряда (энцефабол, элькар, кудесан, ксидифон), однако с незначительным результатом. Отмечено лишь уменьшение количества экстрасистол (до 7000) и отсутствие пароксизмов тахикардии.

При очередной ЭХОКГ в 1 г. 9 мес., через 2 мес. после летнего отдыха с интенсивной инсоляцией, обращено внимание на объемное образование в левом желудочке 8х8 мм. Однако при консультации в кардиохирургическом центре это образование расценено как артефакт.

При обследовании в ДКДЦ наряду с левожелудочковым, выявлено дополнительное новообразование в правом предсердии 19х16 мм, суживающее устье верхней полой вены и затрудняющее приток крови в правое предсердие (рис. 2).

Кроме того, у ребенка выявлены участки характерной депигментации кожи, которые наряду с опухолью сердца свидетельствовали о возможном наличии туберозного склероза. В связи с этим проведены дополнительные обследования – МРТ головного мозга, УЗИ почек, исследование глазного дна, подтвердившие данное заболевание. Поражения почек или органов зрения не выявлено, однако в головном мозге обнаружены диффузные, билатерально расположенные туберсы (8 единиц) в субкортикальных отделах лобно-теменных регионов.

В связи с прогрессированием суправентрикулярной аритмии (общее суточное количество экстрасистол увеличилось до 15 000, повторные пароксизмы суправентрикулярной тахикардии) пациентка вновь направлена в НЦССХ им. Бакулева РАМН, где 27.01.06 выполнена операция удаления опухоли правого предсердия (1,8х1,6 см) с шовной пластикой трикуспидального клапана и пластикой заплатой стенки правого предсердия (проф. К.В. Шаталов). Гистологическое заключение по опухоли – рабдомиома (рис. 3).

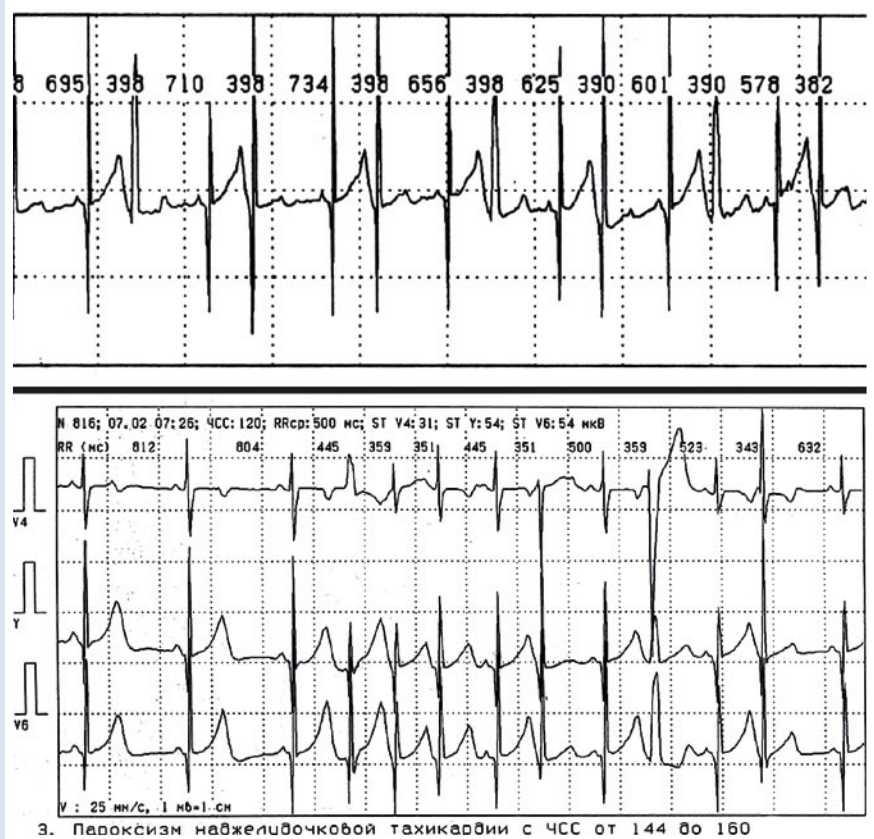


Рис. 1. Данные Холтеровского мониторирования у пациентки Д. Вверху – частая суправентрикулярная экстрасистолы; внизу – пароксизм суправентрикулярной тахикардии

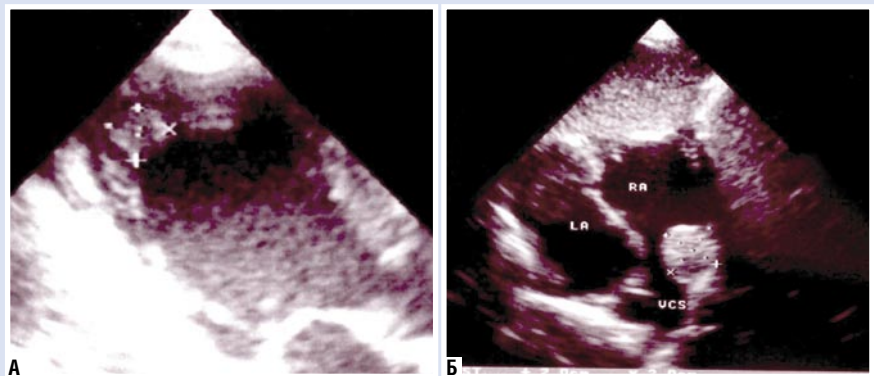


Рис. 2. Эхокардиограммы пациентки Д. А – объемное образование 9х10 мм в области верхушки левого желудочка; Б – объемное образование 19х16 мм в устье верхней полой вены (помечены курсорами)

Послеоперационное течение без осложнений. При ХМ через месяц после операции суточная частота одиночных экстрасистол составила не более 400, зарегистрированы редкие эпизоды предсердного ритма. При обследовании в возрасте 7 лет 8 мес. экстрасистолы не выявляются, размеры опухолевидного образования в левом желудочке сохраняются прежними, в правом предсердии артефактов нет (рис. 4).

Обсуждение

Классическое описание туберозного склероза включает задержку умственного развития, судороги и «adenoma sebaceum» [3]. В основе заболевания лежат мутации двух генов. Первый из них находится на длинном плече 9 хромосомы и ответствен за белок гамартин. Второй – на коротком плече 16 хромосомы и ответствен за белок туберин. Функция данных генов, относящихся к тумор-супрессорным,



Рис. 3. Макропрепарат удаленной рабдомиомы сердца

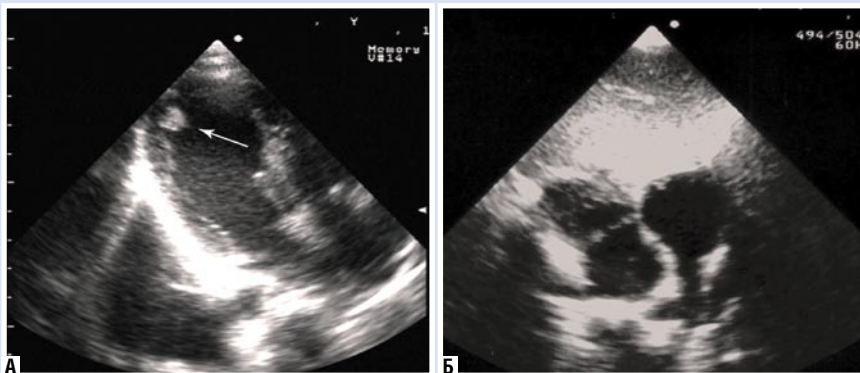


Рис. 4. Эхокардиограммы пациентки Д. через 5 лет 3 мес. после операции. А — сохраняется объемное образование 9х10 мм в области верхушки левого желудочка (отмечено стрелкой); Б — объемных образований в правом предсердии нет

заключается в регулировке роста и дифференцировки клеток. Основные фенотипические проявления туберозного склероза практически одинаковы, сопровождаются образованием множественных гамартом и не зависят от «задействованного» гена. Вероятно, это связано с тем, что гамартин и туберин участвуют во внутриклеточных процессах совместно или на рядом расположенных этапах [12]. Вследствие гонадного мозаицизма больной ребенок может родиться у фенотипически нормальных родителей. Риск рождения второго ребенка с туберозным склерозом повышается до 2–3%.

Клиническая симптоматика при туберозном склерозе складывается из поражений различных органов, в основном — головного мозга, почек, сердца, кожных покровов. Под наблюдение врача дети чаще всего попадают в связи с патологией центральной нервной системы, проявляющейся судорожными припадками и нарушениями интеллектуального раз-

вития. В нашем наблюдении, несмотря на наличие туберсов в головном мозгу, судорожных припадков не отмечалось; психомоторное развитие было удовлетворительным. Основным проявлением заболевания были нарушения ритма, спровоцированные опухолью сердца.

Поражение сердца в виде доброкачественной опухоли (рабдомиомы) различной локализации достаточно типично для туберозного склероза. Опухоль встречается больше, чем у половины больных и в 90% случаев носит множественный характер, затрагивая как оба желудочка, так и предсердия. Течение рабдомиомы достаточно вариативно. Как свидетельствуют данные литературы, в ~50% случаев она может регрессировать или полностью исчезать как внутриутробно, так и после рождения ребенка в сроки до 7±3 лет [1, 2, 9]; как правило, это относится к одиночным опухолям. Однако не исключен и их прогрессирующий рост. У плода опухоль возможно обна-

ружить с помощью эхокардиографии с 20 недель, максимальное увеличение ее размеров происходит в период от 22 до 32 недель беременности, а затем останавливается [10]. Вероятно, это связано с определенной гормональной стимуляцией в данный период времени. На такой механизм указывает и активация роста новообразования у грудных детей, подвергающихся лечению кортикотропином по поводу инфантильных спазмов [8].

Врожденный характер опухоли левого желудочка у пациентки Д. подтверждается фетальной эхокардиографией, выполненной в 23 недели. После рождения отмечен прогрессирующий рост рабдомиомы данной локализации и появление второго образования в правом предсердии. Нельзя исключить, что опухоль, локализованная в устье верхней полой вены, также существовала с рождения, однако в силу ее малых размеров и трудностей визуализации в данной зоне, не была своевременно выявлена. Представляет интерес ее чрезвычайно быстрый рост — почти до 2 см в диаметре за период в 5 мес. Возможно, неблагоприятную роль сыграла интенсивная инсоляция в летний период времени или применение метаболически активных препаратов при лечении аритмии.

Суправентрикулярные аритмии в сочетании с туберозным склерозом представляют редкую патологию. С 1962 г. в литературе описано 33 подобных наблюдения, в основном связанных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта [5–7, 10, 11, 13], в 23 (69,7%) из них регистрировали суправентрикулярную тахикардию. У 27 (81,8%) пациентов выявлены рабдомиомы сердца. Следует отметить, что в двух случаях не была выполнена эхокардиография, а в двух других к моменту исследования был возможен спонтанный регресс гамартм; таким образом, опухоли сердца могли присутствовать почти у 94% пациентов. Все дети получали обычную противоритмическую терапию. У двух пациентов к суправентрикулярной аритмии добавилась желудочковая и они погибли. Еще у двоих выполнены операции в связи с обтурирующим характером опухолей. Однако, к сожалению, в публикациях не описано влияние операций на характер аритмий. У 5 из 9 пациентов, наблюдавшихся от 1 мес. до 14 лет (4 г. в среднем) отмечено спонтанное исчезновение синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, однако какова при этом была динамика размеров рабдомиом, не указано.

Причины суправентрикулярных аритмий при туберозном склерозе четко

не определены. Считается, что они связаны с частым (в 10 раз чаще, чем в среднем в популяции) наличием дополнительных проводящих путей сердца или с опухолью, которая функционирует в качестве такого пути для эктопического импульса. Последнее обусловлено наличием в рабдомиоме клеток, структурно идентичных нормальным клеткам Пуркинье [11]. В связи с этим в качестве лечебного вмешательства возможна катетерная абляция как дополнительных путей, так и самой рабдомиомы [5, 7, 13].

Наше наблюдение представляет интерес в следующих аспектах:

1. Суправентрикулярная аритмия может быть первым и единственным симптомом туберозного склероза, одним из компонентов которого является рабдомиома сердца.
2. Рабдомиома при туберозном склерозе способна к быстрому росту с усугублением нарушений ритма сердца.
4. Хирургическое удаление опухоли сопровождается стойкой нормализацией ритма сердца.

Наш опыт показывает, что при наличии аритмий сердца, особенно суправентрикулярных, необходимо пристальное изучение зон впадения полых вен в предсердие с целью выявления аномальных образований, которые мо-

гут быть причиной аритмий. При обнаружении опухоли сердца целесообразно проводить комплексное исследование, направленное на диагностику туберозного склероза. При наличии показаний возможно успешное хирургическое вмешательство (на открытом сердце или интервенционное) по удалению аритмогенного очага.

Литература

1. Белозеров Ю.М. – Детская кардиология/ М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с.
2. Бокерия Л.А., Кавсадзе Р.Э., Гогиченшвили И.К. и соавт. Спонтанный регресс рабдомиома сердца у детей // Серд.-сос. забол. Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3. – № 11. – 40 с.
3. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. М., 2000. – 38 с.
4. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999. – 230 с.
5. Bartolome F.B., Fernandez-Bernal S. Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways in an infant tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma // Rev. Esp. Cardiol. – 1998. – Vol. 51. – P. 255–257.
6. Case C.L., Gillette P.C., Crawford F.A. Cardiac rhabdomyomas causing supraventricular and lethal ventricular arrhythmias in an infant // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 122. – P. 1484–1486.
7. Emmel M., Brockmeier K., Sreeram N. Rhabdomyoma as accessory pathway: electrophysiologic and morphologic confirmation // Heart. – 2004. – Vol. 90. – 43 p.
8. Hiraishi S., Iwanami N., Ogawa N. Enlargement of cardiac rhabdomyoma and myocardial ischaemia during corticotropin treatment for infantile spasm // Heart. – 2000. – Vol. 84. – 170 p.
9. Holley D.G., Martin G.R., Brenner J.T. et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: A multicenter experience and review of published reports // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 516–520.
10. Nir A., Ekstein S., Nadjari M. et al. Rhabdomyoma in the fetus: Illustration of tumor growth during the second half of gestation // Pediatr. Cardiol. – 2001. – Vol. 22. – P. 515–518.
11. O'Callaghan F.J.K. Clarke A.C., Joffe H. et al. Tuberous sclerosis complex and Wolf-Parkinson-White syndrome // Arch. Dis. Child. – 1998. – Vol. 78. – P. 159–162.
12. O'Callaghan F.J., Osborne J.P. Advances in understanding of tuberous sclerosis // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 83. – P. 140–142.
13. Pietrucha B.J., Kordon Z., Okok-Lagan J. et al. Supraventricular tachycardia in neonates // Europace Suppl. – 2005. – Vol. 7. – P. S37.

Контактная информация

Шарыкин Александр Сергеевич
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 9
Тел.: +7 (916) 188-58-60
e-mail: soncar@rambler.ru

АТИПИЧНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Линчак Р.М., Догадова Т.В.,
Жирова Л.Г.

УДК: 616.12-009.72-07-08

ATYPICAL ANGINA: FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Linchak R.M., Dogadova T.V., Zhirona L.G.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет остается ведущей причиной смертности населения в экономически развитых странах. В 2006 году

смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила 56,5% в общей структуре смертности, из них около половины пришлось на смертность от ИБС [1].

Смертность больных стабильной стенокардией составляет 2% в год, при этом, у 40–50 % пациентов заболевание остается нераспознанным [1].

Наиболее типичной жалобой больных стабильной стенокардией является чувство дискомфорта или боль в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть. Однако у части больных стенокардия может протекать атипично. Так, описаны случаи локализации болевого синдрома в правой половине грудной клетки, в области прямой кишки, в первом пальце стопы при ходьбе, и даже острой зубной боли [2].

Одним из ярких примеров атипичного течения стенокардии служит следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 62 лет, поступила в ревматологическое отделение Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова 17 февраля 2010 года с неправильным диагнозом «Эпикондилит правого локтевого сустава неясной этиологии» для дообследования. Из анамнеза было известно, что в течение последних 3 лет пациентку беспокоили приступы болей в правом локтевом суставе, давяще-ломящего характера, высокой интенсивности. Последние несколько месяцев боли стали беспокоить и в ночные часы. Пациентка неоднократно обследовалась и лечилась в стационарных условиях, однако отчетливого терапевтического эффекта на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, локальной терапии глюкокортикоидами, физиотерапевтического лечения достичь не удавалось.

На вторые сутки пребывания в ревматологическом отделении у пациентки развился очередной затяжной приступ болей в правом локтевом суставе, сопровождавшийся холодным потом и снижением артериального давления до 90/60 мм рт.ст. На снятой ЭКГ во время приступа была зафиксирована отрицательная динамика в виде появления подъема сегмента ST до 5 мм в отведениях, характеризующих потенциалы нижней стенки левого желудочка (рис. 1).

Пациентка была экстренно переведена в блок интенсивной кардиологии, где через 10 минут после приема 1 дозы нитроглицерина сублингвально болевой синдром был полностью купирован, на ЭКГ в динамике отмечен возврат сегмента ST к изолинии (рис. 2).

На следующие сутки в утренние часы у пациентки рецидивировал типичный для нее болевой синдром в правом локтевом суставе, сопровождавшийся характерной динамикой сегмента ST на ЭКГ, а также появлением атриовентрикулярной блокады 2 степени с проведением 2:1 и брадикардией до 38 ударов в мин.

По данным коронароангиографии гемодинамически значимого поражения коронарного русла не было выявлено, отмечалось развитие спазма правой коронарной артерии при введении контрастного вещества, купировавшегося на фоне интракоронарного введения изокета (рис. 3).

На основании результатов клинико-инструментальных методов исследования пациентке был выставлен диагноз: «ИБС. Вазоспастическая стенокардия». Назначен препарат из группы антагонистов кальция, на фоне чего болевой синдром не рецидивировал.

Развитие гемодинамически значимого нарушения проводимости сердца потребовало проведения временной электрокардиостимуляции с последующей имплантацией постоянного электрокардиостимулятора.

Данное клиническое наблюдение напоминает нам о важности укрепления просвещенной настороженности среди врачей различных специальностей.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации / Р.Г. Оганов (и др.). — М.: «Солиция-полиграф», 2010 — 592 с.
2. Окорочков А.Н. — Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков — М.: Мед. лит., 2007. — 416 с.

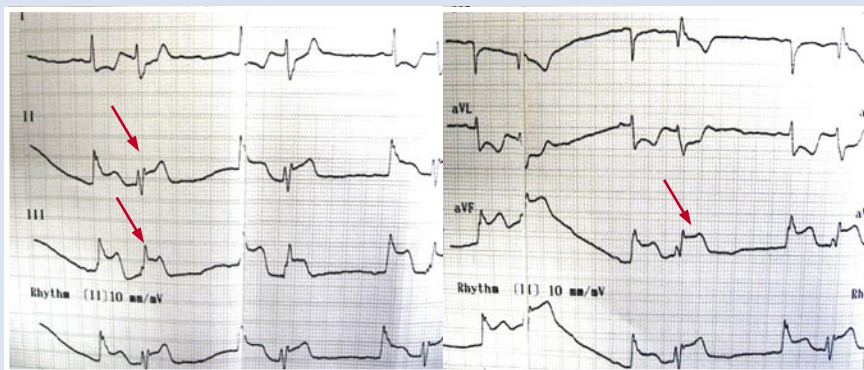


Рис. 1. ЭКГ пациентки А., стрелками указан подъем сегмента ST в II, III, aVF

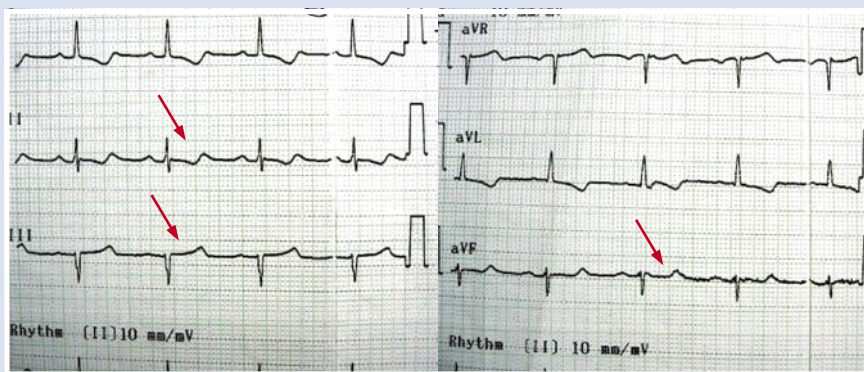


Рис. 2. ЭКГ пациентки А., после приема 1 дозы нитроглицерина (стрелками указан возврат сегмента ST к изолинии)

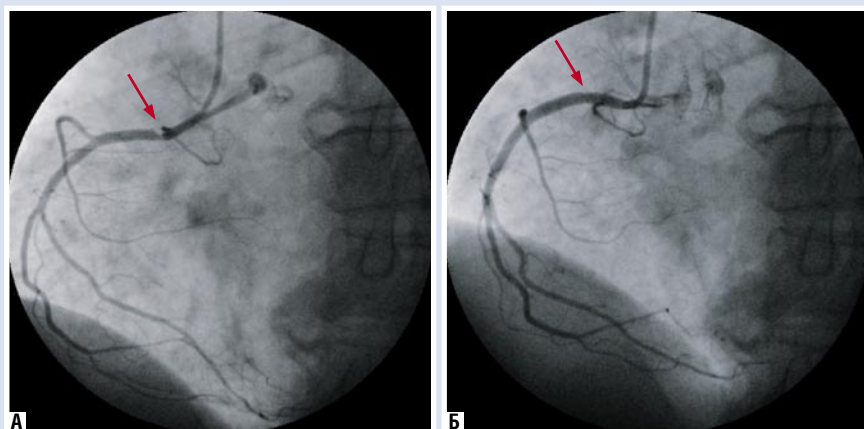


Рис. 3. Коронарограмма пациентки А., стрелками указана зона спазма правой коронарной артерии (А – до введения изокета, Б – после)

Контактная информация

Догадова Т.В.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
Тел.: + 7 (915) 060-58-19
e-mail: dogadova.t@gmail.com

РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ: МАЛИГНИЗАЦИЯ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ И МЕТАСТАЗЫ В СЕЛЕЗЕНКУ

Ионкин Д.А., Кармазановский Г.Г.,
Степанова Ю.А., Шуракова А.Б.,
Журенкова Т.В., Щеголев А.И.,
Дубова Е.А.

УДК: 616.411-006.6-033.2

RARE MALIGNANT DEFEATS OF A SPLEEN: MALIGNANCY OF EPIDERMOID CYST AND SPLENIC METASTASES

Ionkin D.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Ju.A.,
Shurakova A.B., Zhurenkova T.V., Shchegolev A.I.,
Dubova E.A.

Введение

Морфологии очаговых поражений селезенки в медицинской литературе уделяется достаточно много внимания. Большинство авторов выделяют злокачественные и доброкачественные опухоли селезенки. К первым традиционно относят плазмодитому и саркомы, которые в зависимости от основной ткани могут быть четырех форм: фибросаркома, лимфосаркома, ретикулосаркома и ангиосаркома.

В современной литературе наибольшее внимание уделяется опухолям гемопоэтического происхождения. Описания метастатического поражения селезенки

встречаются крайне редко. Очень часто авторами указывается возможность злокачественного перерождения доброкачественных образований селезенки, при этом собственных наблюдений обычно не представляется.

Представляем собственные наблюдения малигнизации доброкачественного образования и метастазов в селезенку.

Истинная киста селезенки с малигнизацией

Многие авторы указывают на возможность малигнизации истинных кист селезенки [1–4], однако подобные клинические наблюдения встречаются крайне редко.

Среди кист селезенки особое место занимают эпидермоидные. Существуют противоречивые взгляды на гистогенез подобных кист. Одни авторы [5, 6] полагают, что эпидермоидные кисты имеют сосудистое происхождение, и эндотелий в них постепенно подвергается эпидермизации, другие придерживаются мнения о целомическом генезе с метаплазией мезотелия в многослойный плоский эпителий [2, 7].

В подобном эпителии могут развиваться явления дисплазии и малигнизации (плоскоклеточный рак). Доказательством этому является наше наблюдение больной Ф., 64 лет. У пациентки с достаточно выраженной клинической картиной (боли в левом подреберье, увеличение селезенки) при КТ-исследовании были выявлены кистозные образования селезенки максимальным размером 9×8 см с кальцинатами в стенках (рис. 1).

Первоначально больной планировали выполнение органосберегающего вмешательства. Была произведена пункция, эвакуация содержимого наибольшей из кист. Иссеченный фрагмент стенки

кисты был направлен на срочное гистологическое исследование, при котором было выявлено злокачественное поражение. Произвели спленэктомию.

При макроскопическом исследовании выявили поликистозное образование с плотными стенками и неровной внутренней поверхностью (рис. 2ф). При микроскопическом исследовании киста была выстлана многослойным плоским эпителием с участками, имеющими строение плоскоклеточного рака (рис. 2б). При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявили экспрессию эпителиального мембранного антигена, цитokerатинов 10, 13 и 19 (рис. 2в).

Пациентка прожила после операции 24 месяца.

Метастатическое поражение селезенки

Метастазы в селезенку занимают особое место, как с точки зрения редкости поражения, так и с позиции не до конца изученных механизмов их возникновения. В этом плане интересно высказывание Д.М. Гроздова (1962): «При гистологическом исследовании можно установить перерождение и гибель раковых клеток, развитие вокруг метастазов соединительной ткани, кровоизлияния и фиброз пульпы, то есть развитие изменений, указывающих на процесс защитного характера, развивающийся в селезенке и направленный на ограничение и уничтожение злокачественных клеток» [8]. Заслуживает внимания и изречение известного хирурга-исследователя А.Г. Бржозовского (1948): «Рак в селезенке наблюдается лишь в виде метастазов, хотя и крайне редко. Ткань селезенки находится в антагонизме с раковыми клетками» [9].

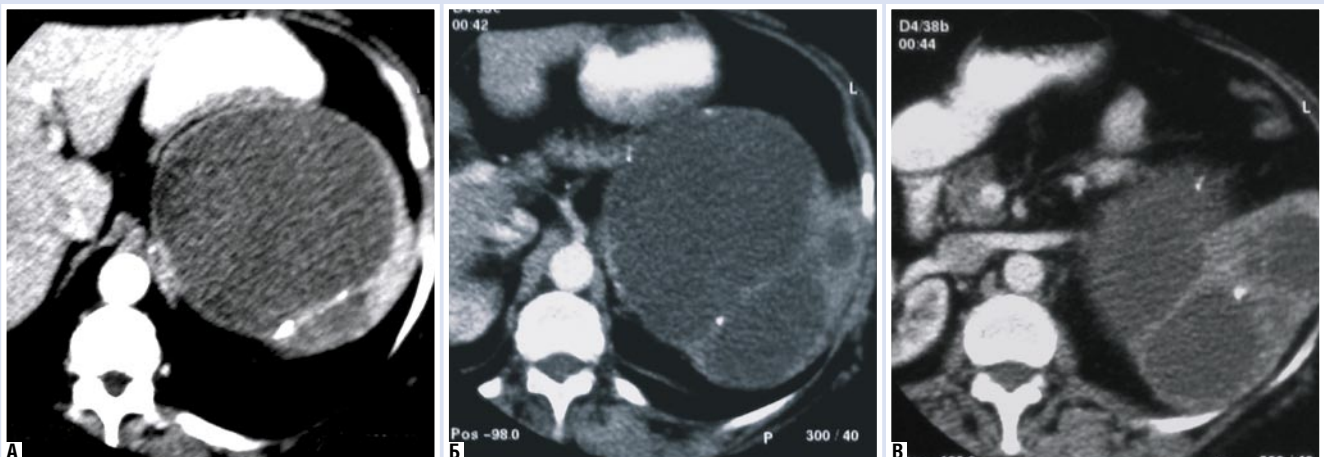


Рис. 1. КТ-изображение кист селезенки с кальцинатами в стенках: А, Б, В – разные уровни аксиальных срезов

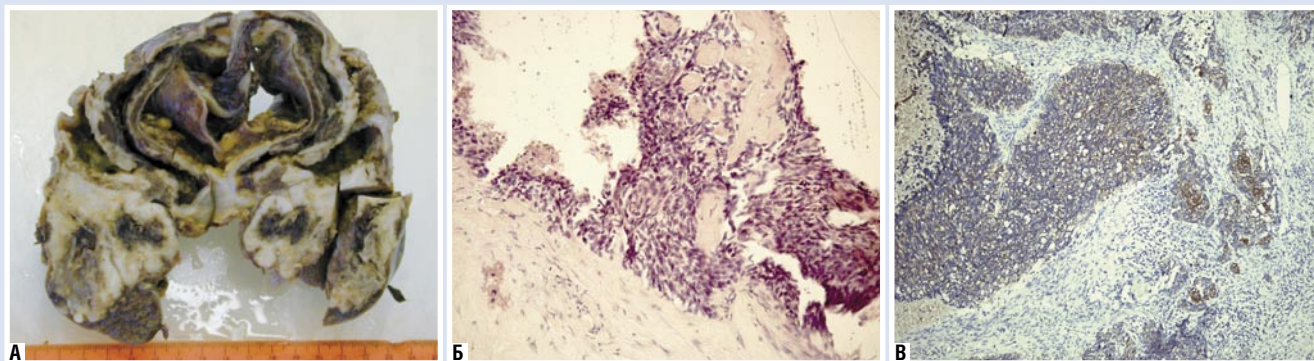


Рис. 2. Микропрепарат. Эпидермальная киста селезенки с малигнизацией: А – операционный материал, Б – участки плоскоклеточного ороговевающего рака, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, В – положительная экспрессия СК 19 в опухолевых клетках, $\times 200$.

Причина редкости злокачественного, в том числе и метастатического, поражения селезенки до сих пор не ясна. Выдвинутые теории этого феномена предлагают следующие объяснения: выработка селезенкой специфических противоопухолевых клеток, возможность скорого их поглощения фагоцитами, особенности анатомического строения селезенки (особенно богатство кровеносными сосудами и специфика лимфатической сети) [8].

В последнее время именно вопросам иммунологического фактора защиты от злокачественного поражения уделяется все больше внимания [10, 11].

Одна из новых теорий возможности метастатического поражения селезенки во многом объясняет вторичное поражение тем, что пациенты с раковыми заболеваниями находятся в состоянии гиперкоагуляции. Это является predisposing фактором для возникновения инфарктов в селезенке, а зоны поражения становятся благодатной почвой для отсевов опухоли [12]. По мнению Z. Halloul (2005) аневризма селезеночной артерии встречается не так уж и редко, что тоже немало способствует вторичному обсеменению селезенки [13].

Считаются доказанными следующие пути метастазирования в селезенку:

- 1) гематогенный путь, при массовом прорыве опухолевых клеток в кровяное русло;
- 2) по лимфатической сети, когда сначала поражаются околопеченочные лимфатические узлы;
- 3) ретроградно из печени – через систему воротной вены;
- 4) при прорастании из прилежащих тканей.

По данным А.И. Абрикосова при раке разных органов метастазы в селезенку обнаруживают лишь в 1–3% случаев, а микроскопически можно найти раковые клетки не менее, чем в 10% метастазиру-

ющего рака, но, согласно выводам автора, злокачественные клетки в большинстве случаев гибнут (привед. по Д.М. Гроздову, 1962) [8].

T. Berge (1974) при изучении данных 7165 аутопсий после онкологических заболеваний отметил метастазы в селезенку в 7,1% наблюдений [14]. Причем, солитарные вторичные узлы отмечали значительно реже, чем множественные поражения органа. На основании обобщения данных литературы S. Sanjal (2005) показал, что частота метастатического поражения селезенки колеблется в пределах от 0,3 до 7,3% [15].

Достаточно подробное исследование на эту тему было проведено в 1970 г. А.Г. Варшавским, изучившим 3500 случаев рака 25 локализаций [16]. Метастазы в селезенку были выявлены в 2000 случаях при 17 различных локализациях рака, в том числе:

- при раке поджелудочной железы – 5,2% (из 96 случаев рака);
- при раке легкого – 5% (383);
- при раке матки – 4,7% (127);
- при раке молочной железы – 3,6% (110);
- при раке желудка – 2,7%.

При этом частота метастазирования меланомы в селезенку составила 20%, хорионкарциномы – 10% [16].

M. Volk и M. Strotzer (2005) на основании анализа литературных сообщений concluidают, что метастатические поражения селезенки выявляют:

- при меланоме – в 50%;
- при раке молочной железы – в 21%;
- при раке легкого – в 18%;
- при злокачественных образованиях толстой кишки, яичника, эндометрия, простаты – в 11% [17].

Известный исследователь S. Uranus (1995) при описании метастаза рака легкого в селезенку назвал это крайней редкостью [18], но он был не единствен-

ным, кто столкнулся с подобным поражением [19, 20].

По мнению других специалистов наиболее часто выявляют метастатические поражения селезенки при терминальной стадии рака яичников [21]. До 60% метастазы, по мнению T. Berg (1974) [19], являлись проявлением первичного поражения матки и придатков. Однако Paget (привед. по Д.М. Гроздову, 1962) описывал выявление метастазов рака матки в селезенку на основании данных вскрытия менее, чем в 0,5% [8].

Чаше в работах просто указывается, что метастазы в ткань селезенки бывают крайне редко [20, 22]. Так, по данным K. Yamapouchi (2002), в Японии описано всего 11 наблюдений метастазов рака желудка в селезенку [23]. S. Sanjal и соавт. (2005) кроме собственного наблюдения метастатического поражения селезенки при раке пищевода привели ещё 4 аналогичных случая из литературных источников [15]. Описаны единичные наблюдения метастатического поражения селезенки при раке молочной железы [19].

По данным M. Tatsuta (2001) в Японии при анализе 6451 данных аутопсий больных раком почек (1981–1996) выявлено 2,57% метастатического поражения селезенки [24].

Нередко одновременно с селезенкой поражается и печень [25]. Известны случаи метастазирования гепатоцеллюлярной карциномы в селезенку [26].

В последние годы создается впечатление, что несколько возросло число наблюдений вторичных изменений селезенки при колоректальном раке [27–30], хотя авторы и собрали не более 15 наблюдений в литературе к 2008 г. [7, 31]. Японские исследователи считают, что в клиниках этой страны к 2003 году наблюдалось 29 пациентов с подобными поражениями [28]. Многими авторами подчеркивается возможность длительного бессимптом-

ного существования метастазов в селезенке [27, 28]. Метастазы колоректального рака в селезенку более благоприятны, чем поражение печени, спленэктомия, дополненная соответствующей химиотерапией, способствует значительной продолжительности жизни [28, 32].

Интерес представляет следующая закономерность: метастазы в селезенку значительно чаще обнаруживают в селезенке при раке левых отделов толстой кишки [31].

Известно единичное наблюдение карциноида червеобразного отростка с метастазами в селезенку [17]. Описано два случая метастазов тимомы в селезенку [33]. Единично наблюдение метастазов глиобластомы в селезенку [34].

Обращает на себя внимание очень быстрое прогрессирование: при наличии метастазов в селезенке, аналогичные образования выявляют и в других органах и тканях в 84% наблюдений [35].

Важно подчеркнуть, что и при злокачественных опухолях, и при метастатических поражениях многими исследователями отмечается высокая частота разрывов новообразований [22, 35].

М. Schnorrer (1994) считал оправданным при изолированных метастазах выполнение резекции селезенки [36], но подавляющее число авторов ратует в пользу неперенной спленэктомии.

Мы столкнулись с двенадцатью клиническими наблюдениями метастазов в селезенку: рака яичников – 4, колоректального рака – 2, по одному наблюдению забрюшинной полиморфноклеточной саркомы, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, рака двенадцатиперстной кишки, карциноида желудка, цитовидной железы.

Из всех пациентов были оперированы лишь двое: больной с метастазом забрюшинной полиморфно клеточной саркомы произвели: удаление забрюшинной опухоли и вторично измененной селезенки; пациенту с метастазами колоректального рака – удаление селезенки после резекции печени по поводу вторичных изменений. Остальные пациенты не были оперированы в силу распространенности процесса, с вовлечением других органов, в первую очередь, печени, им проводили соответствующее лечение (химиотерапевтическое, гормональное и т.д.) в условиях специализированных стационаров.

Метастазы рака яичников

Данное поражение было выявлено нами у 4 пациенток. В половине наблюдений был выявлен асцит, вторичные изменения печени, лимфоденопатия. Селезенка была увеличена лишь в 2 случаях. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в паренхиме, преимущественно под капсулой определяли множественные (до 5) вторичные очаги до 1,5 см с гомогенным гипоехогенным содержимым, неправильно округлой формы, с нечетким контуром. В одном наблюдении выявили тонкую капсулу (рис. 3).

При метастатическом поражении удалось четко визуализировать крупные питающие сосуды, прилежащие к патологическому очагу (рис. 4). На рисунке 5 представлена ультразвуковая реконструкция сосудов, прилежащих к метастатическому очагу в селезенке и участвующих в его кровоснабжении. При дуплексном сканировании селезенки с метастатическим поражением внутри очагов выявляли артерии с коллатеральным типом

кровотока (рис. 6). Также почти в половине наблюдений было отмечено, что кровоток внутри образования был обеднен (рис. 7), но усилен в прилежащих (питающих) интрапаренхиматозных сосудах.

По данным компьютерной томографии (КТ) при метастатическом поражении селезенки в 3 наблюдениях отмечали значительную распространенность процесса с поражением печени, лимфатических узлов брюшной полости. На нативных сканах структура образования была не изменена, образование не дифференцировалось. При внутривенном контрастном усилении в паренхиме селезенки определялись множественные округлые образования с ровными контурами диаметром от 1,0 до 1,3 см, накапливающие контрастное вещество до 82–72 ед. Н. Накопление контрастного вещества отмечали преимущественно по периферии (рис. 8).

В 2 наблюдениях селезенка была значительно увеличена (16,6×7,6×10,0 см) и имела низкую рентгеновскую плотность при внутривенном введении контрастного вещества во все фазы исследования. Даже на нативных сканах в структуре селезенки определяли множественные жидкостные образования до 5 см в диаметре. При внутривенном контрастном усилении в паренхиме селезенки более четко определяли множественные очаги округлой формы с четкими и ровными контурами, диаметром от 2,0 до 5,5 см, накапливающие контрастное вещество до 76–62 ед. Н (рис. 9). Накопление контрастного вещества также отмечали преимущественно по периферии.

Среди больных с метастазами рака яичников заслуживает внимание больная Г., 69 лет. В стационаре по месту житель-

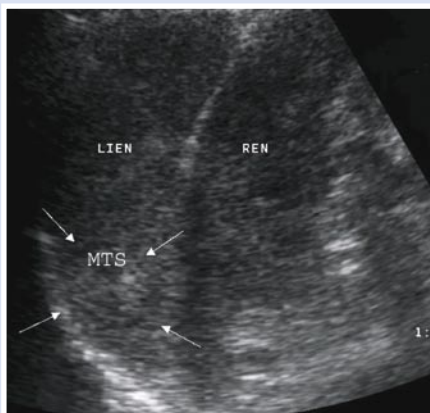


Рис. 3. УЗ-изображения метастаза рака яичника в селезенку в В-режиме (LIEN – селезенка, MTS – метастаз, REN – почка)

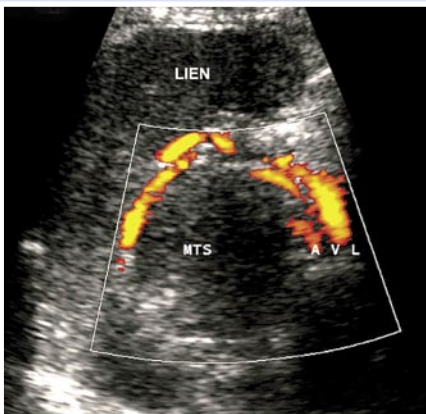


Рис. 4. УЗ-изображение взаимоотношения метастаза (MTS) в селезенку (LIEN) с прилежащими артериями и венами селезенки (A, V L) в режиме энергии отраженного доплеровского сигнала



Рис. 5. Трехмерная ультразвуковая реконструкция сосудов, прилежащих к метастатическому очагу в селезенке и участвующих в его кровоснабжении

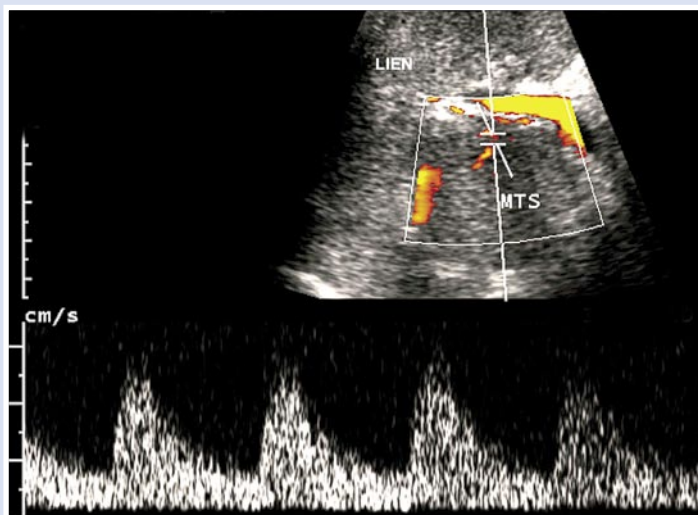


Рис. 6. Регистрарция в структуре метастаза (MTS) селезенки (LIEN) артерии с коллатеральным типом кровотока при дуплексном сканировании



Рис. 7. УЗ-изображение метастаза (MTS) рака яичников в селезенку (указан стрелками) в режиме энергии отраженного доплеровского сигнала

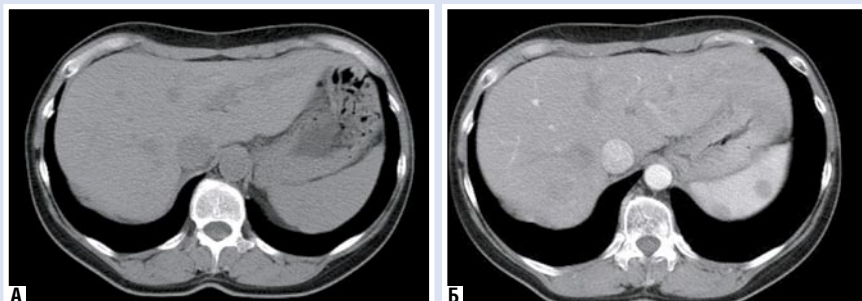


Рис. 8. КТ-изображение метастазов рака яичников в селезенку: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза

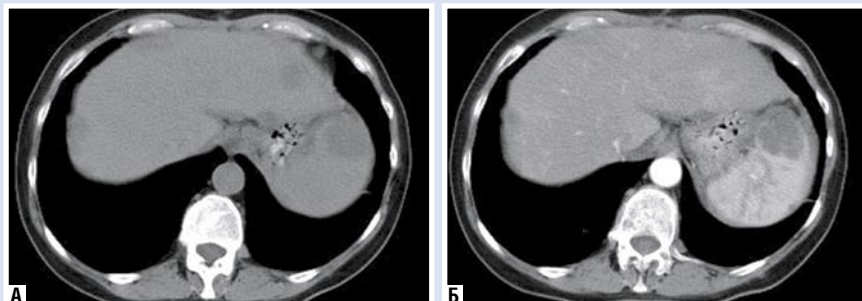


Рис. 9. КТ-изображение метастазов рака яичников в селезенку: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза

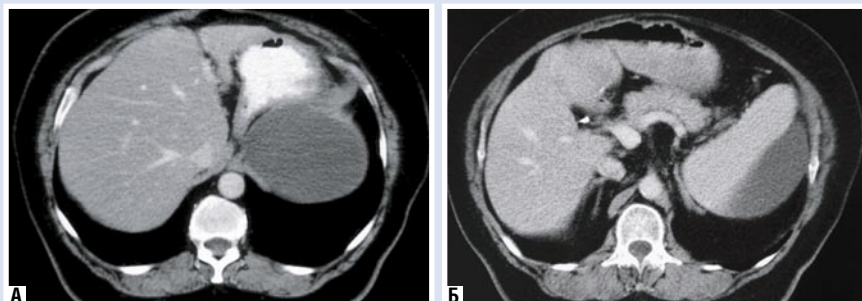


Рис. 10. КТ-изображение жидкостного образования под капсулой селезенки в контрастную фазу исследования: А, Б – различные уровни аксиальных срезов

ства ей произвели пункцию и дренирование кистозного образования селезенки, одновременно было удалено до 500,0 мл жидкости. После этого еще дважды производили пункционные вмешательства. При и УЗИ и КТ после госпитализации в Институт было выявлено жидкостное подкапсульное образование селезенки (рис. 10).

Произвели пункцию и дренирование жидкостного образования. При цитологическом исследовании признаков эхиноккоккоза выявлено не было; на окрашенных препаратах – пролиферация реснитчатого эпителия с некоторыми выраженными признаками атипии в отдельных клетках и с сохранением ресничек в других.

При фистулографии (рис. 11) дренаж оставался в полости жидкостного подкапсульного образования селезенки без смещения.

Данные лапароскопии с осмотром органов малого таза и биопсией увеличенных лимфатических узлов, а также результатами цитологического исследования асцитической жидкости позволили установить диагноз рак яичников (серозная аденокарцинома). Больная была направлена для дальнейшего лечения в специализированное онкогинекологическое отделение. Пациентка прожила еще 14 мес.

Метастазы карциноида желудка

Вторичное поражение селезенки при карциноиде желудка было отмечено в одном наблюдении. При КТ обращает на себя внимание значительное увеличе-



Рис. 11. Фистулография, дренаж в полости под-капсульного образования селезенки.

ние селезенки в размерах, определяют отдельные кальцинаты в паренхиме органа (рис. 12). При внутривенном контрастном усилении в паренхиме селезенки определяли множественные очаги округлой формы, диаметром от 1,0 до 5,0 см, сливающиеся между собой, общим размером до 6×9 см. Образования накапливали контрастное вещество до 96–2 ед. Н. При контрастном усилении контуры образований были фестончатыми.

На рисунках 13 и 14 представлены результаты обследования двух пациентов. В обоих случаях больные были мужчинами 55 и 58 лет. Оба этих примера объединяет множественное поражение неувеличенной селезенки (рис. 13, 14). Округлые небольшие образования (до 2,5 см) определяли даже в нативную фазу исследования. Образования накапливали контрастное вещество до 60–72 ед. Н. Очаги при этом не имели тенденцию к слиянию. Выявляли значительное опухолевое поражение органов брюшной полости. Оба случая были признаны неоперабельными.

Первичный очаг неорганный забрюшинной саркомы у женщины 76 лет локализовался парааортально в области левой почечной артерии (рис.15а). По данным УЗИ и КТ было заподозрено наличие вторичного очага в верхней доле селезенки, в области ворот размерами до 1,5 см (рис.15б). При МРТ в области верхней доли неувеличенной селезенки, интрапаренхиматозно, тесно прилегая к ветви селезеночной артерии, определяли округлой формы образование с четкими ровными контурами размера-

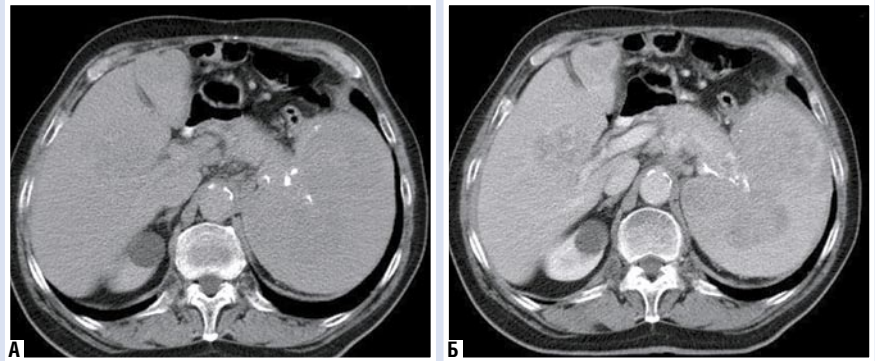


Рис. 12. КТ-изображение метастазов карциноида желудка в селезенку в нативную (А) и контрастную (Б) фазу исследования

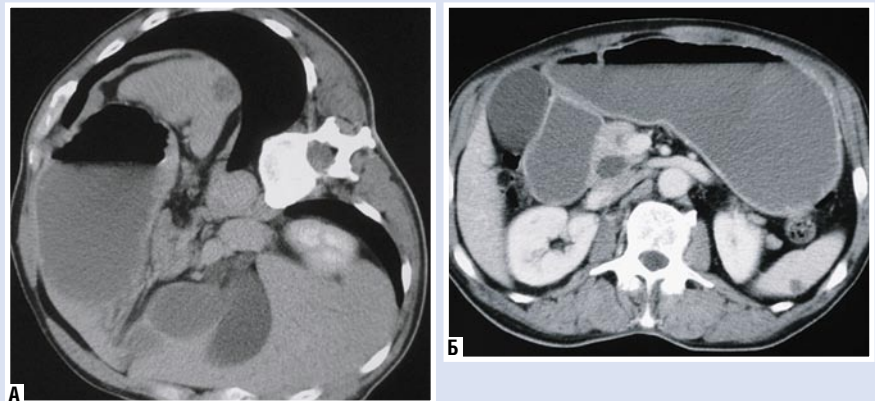


Рис. 13. КТ-изображение метастазов рака головки поджелудочной железы в селезенку в нативную фазу (А) в положении на боку и в контрастную (Б) фазу исследования

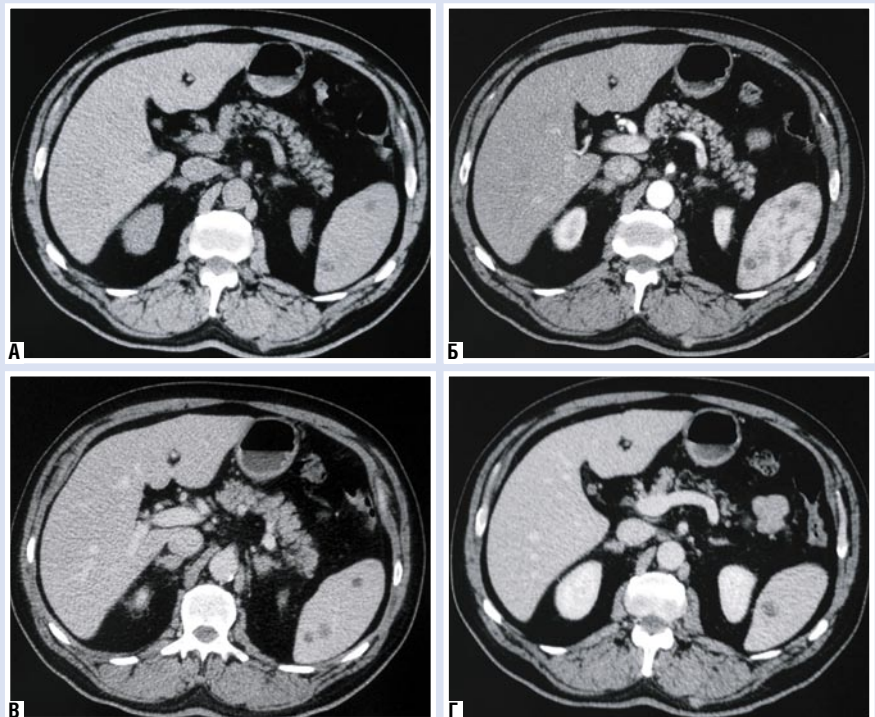


Рис. 14. КТ-изображение метастазов рака щитовидной железы: А – нативная, Б – артериальная, В – венозная; отсроченная фаза исследования

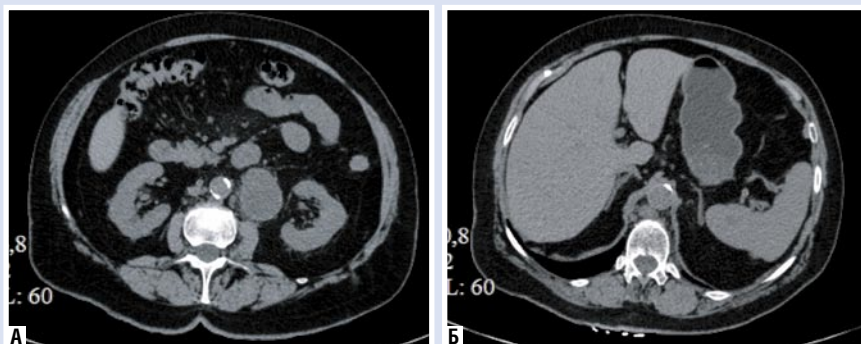


Рис. 15 Компьютерные томограммы в нативную фазу исследования. Неорганное забрюшинное образование (А); метастазы в селезенку (Б)

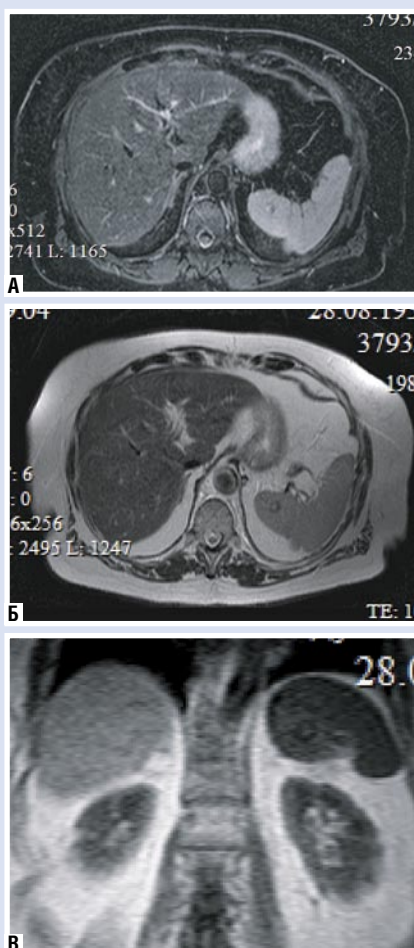


Рис. 16. МР-изображение метастаз забрюшинной саркомы в селезенку: А – в режиме STIR; Б – в T2 В.И.; В – в коронарной проекции в T1 В.И.

ми 1,5×1,3×1,5 см (рис. 16), гипоинтенсивного МР-сигнала. Заключение: парааортальное мягкотканое опухолевое образование в области левой почечной артерии; очаг (вторичное образование?) селезенки, регионарная лимфаденопатия. Признаки аневризмы селезеночной артерии.

Пациентке было выполнено плановое вмешательство в объеме: удаление нероганной забрюшинной опухоли, спленэктомия. При морфологическом исследовании выявили забрюшинную полиморфноклеточную саркому.

Таким образом, анализируя данные лучевых методов диагностики приведенных случаев, можно сказать, что в случаях метастатического поражения селезенки следует обращать внимание на следующие параметры:

- клинические проявления отмечаются лишь при достижении образованием/ями значительных размеров;
- нередко определяется множественный характер поражения селезенки;
- вероятность поражения нескольких органов (печени, легких, костной системы);
- преимущественно подкапсульная локализация очагов;
- при УЗИ в режиме дуплексного сканирования в структуре метастатического очага регистрируется артериальный кровоток коллатерального типа;
- низкая КТ- и МР-плотность образований, однородность структуры образований;
- при КТ: на нативных сканах образования определяются в виде гиподенсных зон без четких контуров; незначительное накопление контрастного препарата очагами после его введения, при этом образование остаётся гиподенсным по отношению к паренхиме во все фазы исследования; чёткость контуров за счет появления гиперконтрастного ободка;
- возможно увеличение лимфатических узлов брюшной полости;
- увеличение селезенки не может служить диагностическим критерием;
- нередко отмечается наличие асцита.

Заключение

В случае обнаружения любого солидного образования селезенки необходимо проводить дифференциальную диагностику со злокачественным опухолевым процессом, несмотря на относительную редкость подобных поражений. Кроме первичных злокачественных поражений в селезенке могут выявляться и вторичные образования. Онкологическая настороженность необходима и в случае обнаружения жидкостных кистозных образований. В случае подозрения на злокачественный характер поражения оправдано выполнение максимально радикального вмешательства – спленэктомии. Нельзя пренебрегать срочными цитологическими и гистологическими исследованиями. Также важно и окончательное морфологическое исследование, как для установки окончательного диагноза, так и для определения дальнейшей тактики ведения пациента. При выявлении злокачественной природы образования селезенки необходимы консультация и дальнейшее лечение и наблюдение совместно с гематологами, онкологами, так как только совместными усилиями можно добиться хороших отдаленных результатов.

Литература

1. Ough Y.D., Nash H.R., Wod D.A. Mesothelial cysts of the spleen with squamous metaplasia. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1981; 76: 666–669.
2. Elit L., Aylward B. Splenic cyst carcinoma presenting in pregnancy. *Amer. J. Hematol.* 1989; 32: 57–60.
3. Кургузов О.П., Кузнецов Н.А., Артюхина Е.Г. Непаразитарные кисты селезенки (Обзор литературы). *Журнал Хирургия им. Н.И. Пирогова.* 1990; 6: 130–134.
4. Журило И.П., Литовка В.К., Кононученко В.П., Москаленко В.З. Непаразитарные кисты селезенки у детей. *Журнал Хирургия им. Н.И. Пирогова.* 1993; 8: 59–61.
5. Posta C.G. Laparoscopic management of splenic cyst. *J. Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 1994; 11(5): 347–354.
6. Scaberle W., Eisele R. Percutaneous ultrasound-guided catheter drainage of large splenic abscesses. *Br. J. Surgery.* 1997; 84(2): 137.
7. Lifschitz M.B., Open M., Kushniz I., Czernovitsky B. Epidermoid cyst of the spleen: a cytokeratin profile with comparison to other squamous epithelia. *Department of pathology.* 1994; 424(2): 213–216.
8. Гроздов Д.М. Хирургия селезенки. Руководство по хирургии. Под ред. Петровского Б.В. Медгиз. 1962. Т. VII. «Хирургия печени, желчных путей, поджелудочной железы и селезенки». Часть третья. Специальный раздел; 588–633.
9. Бржозовский А.Г. Курс частной хирургии. – М.: Медгиз. 1948; 675 с.
10. Wickenhauser C., Aichelmann E., Neuhaus H. et al. Maligner neuroendocriner pancreas tumor mit glukagonproduktion. *Medizinische Klinik.* 2000; 95(8): 466–469.

11. Lee K.Y., Noh S.H., Hyung W.J. Impact splenectomy for lymph node dissection long-term surgical outcome in gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2001; 8(5): 402–406.
12. Gorg C., Seifart U., Gorg K. Acute, complete splenic infarction in cancer patient is associated with a fatal outcome. *Sp. Verlag. Abdom. Imaging*. 2004; 29: 224–227.
13. Halloul Z., Meyer F., Grote R. et al. Selective embolization of splenic artery aneurysm. Case report. *Eur. Surg*. 2005; 37(1): 59–62.
14. Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1974; 82: 499–506.
15. Sanyal S., Kaman L., Sinha S.K. Splenic metastasis from esophageal cancer. Report of a case. *Surg. Today*. 2005; 35: 988–990.
16. Варшавский А.Г. О метастазах злокачественных опухолей в селезенку. Актуальные вопросы современной медицины. Вып. 1. Барнаул, 1970; 102–103.
17. Volk M., Strotzer M. Bildebende diagnostik bei milzerkrankungen. *Spr. Med. Verl*. 2005; 10: 1337–1358.
18. Uranus S. Current spleen surgery. W. Zuckschwerdt Publishers. Munchen. 1995; 100.
19. Barreca M., Angelini D., Gallo A. et al. Single asymptomatic splenic metastasis of breast carcinoma: report of a clinical case. *G. Chir*. 2001; 22(6-7): 227–228.
20. Tomaszewski D., Bereza S., Sternau A. et al. Solitary splenic metastases from lung cancer – one-time surgical procedure. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2003; 71(11-12): 533–537.
21. Хвастунов Р.А., Столоренко В.В., Лютая Е.Д. с соавт. Диагностические алгоритмы комплексного мониторинга при специальном лечении распространенного рака яичников. Актуальные вопросы клинической онкологии. 2004; 6(1): 38–42.
22. Morgenstern L., Robenberg J., Geller S.A. Tumors of the spleen. *World J. Surg*. 1985; 9: 468–476.
23. Yamanouchi K., Ikematsu Y., Waki S. et al. Metastasis from gastric cancer: a case report. *Jpn. J. Surg*. 2002; 32: 1081–1084.
24. Tatsuta M., Shiozaki K., Masutani S. et al. Splenic and pulmonary metastases from renal cell carcinoma: Report of case. *Jpn. J. Surg*. 2001; 31: 463–465.
25. Onoda N., Kang S.M., Sugano S. et al. Mucoepidermoid carcinoma of the pancreas: report of a case. *Jpn. J. Surg*. 1989; 178: 56–59.
26. Hanada K., Saito A., Nozawa H. et al. Histopathologically-diagnosed splenic metastasis in a hepatocellular carcinoma case with adrenal metastasis. *Intern. Med*. 2004; 43(6): 484–489.
27. Slavin J.D., Mathews J., Spencer R.P. Splenectomy for splenic metastasis from carcinoma of colon. *Clin. Nucl. Med*. 1986; 11(7): 491–492.
28. Genna M., Leopardi F., Valloncini E. et al. Metachronous splenic metastasis of colon cancer. A case report. *Minerva Chir*. 2003; 58(6): 811–816.
29. Gasent Blese J.M., de la Morena E., Laforga Canales J.B. et al. Clinical case report and literature review: metachronous colorectal splenic metastases. *Clin. Trans. Oncol*. 2008; 10(7): 445–447.
30. Montemurro S., Maselli E., Ruggieri E. et al. Isolated splenic metastasis from colon cancer. Report of a case. *Timori*. 2008; 94(3): 422–425.
31. Gencosmanoglu R., Aker F., Kir G. and al. Isolated metachronous splenic metastasis from synchronous colon cancer. *World J. Surg. Oncol*. 2006; 4: 42–48.
32. Basic Z., Cupurdija K., Kolovrat M. Isolated splenic metastasis from colon cancer. A case report. *Coll. Antropol*. 2010; 34(1): 287–290.
33. Yoshida A., Shigematsu T., Mori H. Non-invasive thymomas with widespread blood-borne metastasis. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]*. 1981; 390: 121–126.
34. Yasuhara T., Tamiya T., Meguro T. et al. Glioblastoma with metastasis to the spleen. Case report. *Neurol. Med. Chir*. 2003; 43(9): 452–456.
35. Simansky D.A., Schiby G., Dreznik Z. et al. Rapid progressive dissemination of hemangiosarcoma of the spleen following spontaneous rupture. *World J. Surg*. 1996; 10: 142–145.
36. Schnorrer M., Pechan J., Figer J. et al. Fibrin sealing in parenchymal organs in adults. Fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields. Vol. 2. General and abdominal pediatric surgery. Schlang G., Wacławiczek H.-W., Daum R.(Eds.). Springer-Verlag. Berlin. 1994; 33–44.

Контактная информация

Ионкин Дмитрий Анатольевич
117997, Москва, Большая Серпуховская, д.27
Тел.: +7 (916) 654-84-83
e-mail: ionkin@ixv.comcor.ru

М.В. ЛОМОНОСОВ – ОСНОВОПОЛОЖНИК КЛАССИЧЕСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ (К 300-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Шалыгин Л.Д., Гудымович В.Г.

УДК: 004-057.4:614.253.1:37

M.V. LOMONOSOV – THE FOUNDER OF CLASSICAL CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION IN RUSSIA (TO THE 300TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

Shevchenko Yu.L., Matveev S.A., Shalygin L.D., Gudymovich V.G.

*«Он создал первый университет.
Он, лучшие сказать, сам был первым
нашим университетом».*

А.С. Пушкин

Несмотря на то, что с начала XVIII века столицей Российского государства стал Петербург, Москва по-прежнему оставалась важнейшим экономическим и культурным центром России. Здесь находилось много высших и средних учебных заведений: Славяно-греко-латинская академия, которая в просторечии называлась Спасские школы, Артиллерийская, Инженерная, Математико-навигационная, Цифирная школы, Медицинское училище и др. В Москве было несколько крупных книгохранилищ: при Печатном дворе, при Славяно-греко-латинской академии, Публичная библиотека Василия Киприянова и ряд других библиотек.

Славяно-греко-латинская академия сыграла большую роль в развитии русской культуры. Она была основана в 1685 г. при Заиконоспасском монастыре на Никольской улице (рис. 1). Наивысшего расцвета академия достигла в петровское время, когда стала крупнейшим просветительским центром страны. После смерти Петра I общая реакция пагубно сказалась и на состоянии просвещения. Противники петровских преобразований стремились сделать Славяно-греко-латинскую академию исключительно духовным учебным заведением. Примечательно, что питомец именно этой *alma mater* Михаил Васильевич Ломоносов понял, что путь к вершинам науки может раскрыть лишь познание достижений современного естествознания. В дальнейшем в основу своей системы образования в качестве незыблемого принципа он положил неразрывное единство образовательного и научно-исследовательского процессов.

Для подготовки научных кадров Ломоносов разработал последователь-

ную систему, состоящую из трех ступеней: гимназия, университет, академия. Первым этапом этой системы являлась гимназия. Свое мнение о начальном и среднем образовании Ломоносов изложил в проекте устава гимназии Петербургской Академии, составленном им в 1758 г. По его определению, «гимназия является первой основой всех свободных искусств и наук... молодые люди должны приучаться там к правильному образу мышления и добрым нравам». Он рассматривает гимназию и как фундамент университетского образования, и как самостоятельное среднее учебное заведение (рис. 2).

Учащихся Ломоносов делил на две категории: одна – обучающаяся за казенный счет, другая – за собственный. Именно первая категория учащихся, как наиболее заинтересованная в получении образования, должна была пополнять университет. «Казеннокоштные ученики, – писал он, – должны основательно проходить все школьное обучение, чтобы стать исправными студентами и приоб-

рести возможность слушать высшие науки у университетских профессоров». В гимназии видел Ломоносов «основание и начало к происхождению ученых россиян». Разработанный ученым проект регламента академической гимназии поражает своей глубиной и всесторонностью изложения проблем начального и среднего образования. В этом уникальном документе заложены основы целых разделов современной науки: это и гигиена школьников, и медицинский контроль за обучающимися, и обеспечение учебной дисциплины, система нравственного и духовного обучения, принципы награждения и наказания обучающихся и многие другие. Мысль Ломоносова о гимназиях как об основе университетского образования была подтверждена жизнью. Именно гимназии (например, в Казани) явились базой для создания университетов в начале XIX века.

Главное место в подготовке ученых Ломоносов отводит университету. Высшая школа представлялась ему как автономное учреждение, имеющее свои



Рис. 1. Заиконоспасский монастырь на Никольской улице





Рис. 2. Петербургская Академия наук

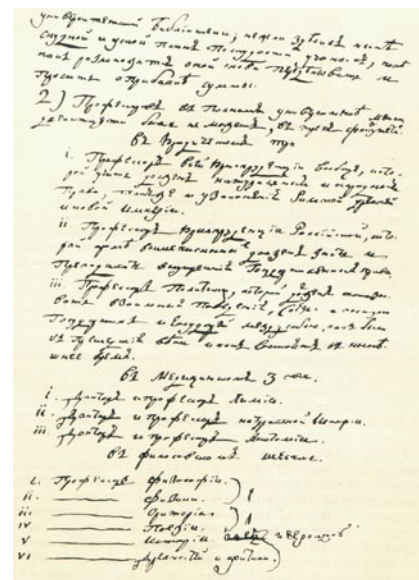


Рис. 3. Письмо М.В. Ломоносова к графу И.И. Шувалову об организации Московского университета

научные и общественные права. Основной принцип организации университетов, по мнению Ломоносова, заключался в том, что при определении числа университетских кафедр, преподавателей и студентов следует исходить не из наличия кандидатов в данное время, а из потребностей будущего развития страны, чтобы «план университета служил во все будущие ради». Этим принципом он руководствовался при составлении проекта учреждения Московского университета в 1754 году и при разработке основ Петербургского университета в начале 60-х годов (рис. 3 и 4). Пользуясь поддержкой известного русского мецената графа И.И. Шувалова (рис. 5), Ломоносов разработал оригинальный проект русского университета с учетом особенностей общественного строя России и состояния научной мысли того времени (рис. 6). Защищая демократические основы развития отечественной науки, Ломоносов выдвинул требование, чтобы к обучению в университете допускались лица податных сословий. Глубоко продуманной была и организация обучения в Московском университете. Было предусмотрено создание трех факультетов: философского, юридического и медицинского, – что соответствовало состоянию науки того времени. Ломоносов предусматривал создание научно-экспериментальной базы преподавания: лабораторий, кабинетов, анатомического театра, библиотеки и т.д. По мысли ученого, основой подготовки научных кадров в Московском университете должны стать широкое внедрение опыта, эксперимента



Рис. 4. Первое здание Московского университета на Красной площади



Рис. 5. Граф И.И. Шувалов

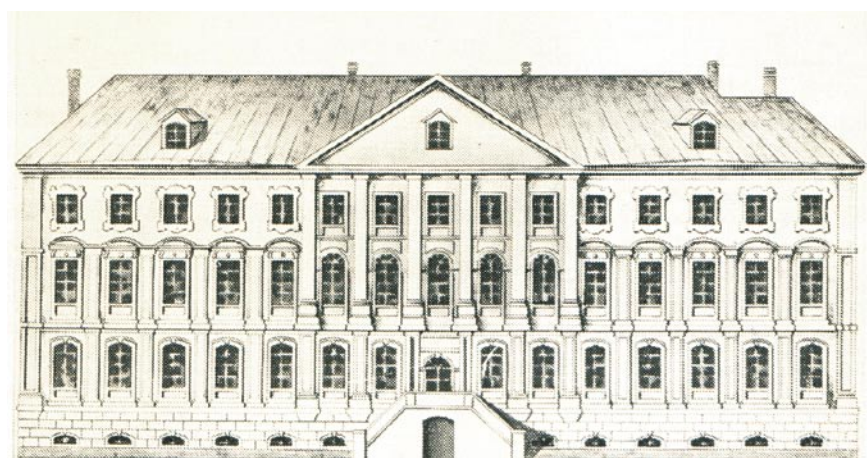


Рис. 6. Здание, в котором помещались академический университет и гимназия

в учебный процесс, связь с практикой. Он требовал «гласности» преподавания, предусматривал чтение публичных лекций профессорами университета для пропаганды научных знаний. Большое значение придавал Ломоносов организации при университете типографии для публикации работ профессоров и трудов других ученых. Первыми профессорами Московского университета стали молодые русские ученые, окончившие академический университет и проходившие научную подготовку под руководством Ломоносова, Н.Н. Поповский (рис. 7), А.А. Барсов, Ф.А. Яремский.

Потребность открытия в Петербурге высшего учебного заведения, как полагал Ломоносов, диктовалась не только наличием здесь Академии наук (рис. 8), но и другими благоприятными обстоятельствами: Петербург был столицей государства, многолюдным торговым центром, крупным морским портом и т.д. На Петербургский университет как на источник научных кадров для Академии Ломоносов возлагал большие надежды. По его определению, «Петербургский университет, друг, более того – единокровный брат Академии наук, который составляет с нею единую плоть и будет заодно с нею трудиться на пользу Отечества». Ломоносов разрабатывает структуру и систему управления Петербургского университета. Он расширяет программу университетского образования, вводит новые предметы: химию, ботанику, анатомию, восточные языки и др. Вместо существовавших в академическом университете классов он предлагает ввести, по примеру западноевропейских высших школ, деление на факультеты.

Необходимым условием успешной деятельности университета Ломоносов считал автономное его правление во главе с проректором, «который ежегодно избирается из числа профессоров». Он полагал, что полезным для университета будет совмещение академиком научной и преподавательской работы. Это, по его мнению, улучшит научную подготовку студенческой молодежи, уменьшит расходы, а профессора смогут «с лучшей стороны показать Отечеству свое рвение».

Однако все усилия Ломоносова создать новое учебное заведение в стране оказались тщетными. Императрица Елизавета I, а позднее Екатерина II не спешили осуществить смелые планы ученого. Только в 1819 году, через 54 года после смерти Ломоносова, состоялось открытие Петербургского университета (рис. 9).

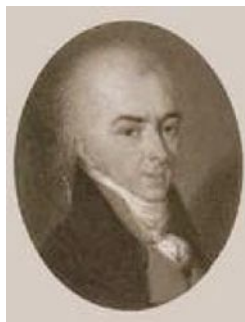


Рис. 7 Н.Н. Поповский



Рис. 8. Петербургская академия наук



Рис. 9. Петербургский университет

Предметом особого внимания Ломоносова являлась Петербургская Академия наук (рис. 10). Широкий кругозор, кипучая энергия, глубокий патриотизм русского ученого рождали грандиозные планы совершенствования научного центра России. Им были написаны и представлены правительству и руководству Академии несколько проектов и предложений по организации науки: «Всенижайшее мнение о исправлении Санктпетербургской императорской Академии наук» (1755), «Представление президенту Академии наук об «излишествах, замешательствах и недостатках» в Академии наук и о мерах к улучшению ее положения» (1758), «Записка о необходимости преобразования Академии наук» (1758), «Краткий способ приведения Академии наук в доброе состояние» (1761) и др.

Несмотря на то, что Ломоносову не удалось воплотить в жизнь свои обширные планы, связанные с подготовкой отечественных ученых, он осуществил значительную организационную перестройку гимназии и университета Академии наук. Из академического уни-

верситета, руководимого Ломоносовым, вышли многие русские ученые, которые оказали глубокое влияние на экономическую, политическую и культурную жизнь страны.

Идея непрерывности начального, среднего и высшего образования, выдвинутая Ломоносовым, способствовала тому, что в конце XVIII в. Высшее правительственное учреждение страны – Сенат – признало создание гимназий и начальных училищ «за весьма полезное обществу». Уникальным предвидением грядущего прогресса науки стали идеи великого ученого о создании научных центров.

При составлении нового устава Академии Ломоносов считал необходимым воспользоваться опытом работы и организационными формами иностранных корпораций – Лондонского королевского общества, Парижской и Берлинской академий. Его привлекло автономное управление некоторых европейских академий, где «собрание академиков само себе судья». Об этой автономии академий весьма образно высказался Александр Дюма-сын: «Академия должна быть выше

общественного мнения. У нее есть свои правила. Пусть она их соблюдает».

Век Просвещения оказал огромное влияние на развитие педагогической науки и просвещения в России. Преобразованиями Петра I было положено начало светскому образованию. На протяжении двадцатилетней педагогической деятельности М.В. Ломоносов занимался организацией учебного дела в стране, преобразовывал работу академической гимназии и университета, внедрял классно-урочную систему обучения, разрабатывал учебные планы, программы по предметам, фундаментальные методические учебные пособия. Ломоносовский период в педагогике и просвещении по праву называют новым периодом русской образованности. Великое имя и дела Ломоносова вдохновляли и продолжают вдохновлять русскую научную мысль. Настало время для осуществления его заветной мечты о могуществе русской науки, и по-новому воспринимает молодежь дошедший к ней через века призыв:

*«О вы, которых ожидает
Отечество от недр своих
И видеть таковых желает,
Каких зовет из стран чужих,
О, ваши дни благословенны!
Дерзайте ныне ободренны
Раченьем вашим показать,
Что может собственных Платонов
И быстрых разумом Невтонов
Российская земля рождать.»*

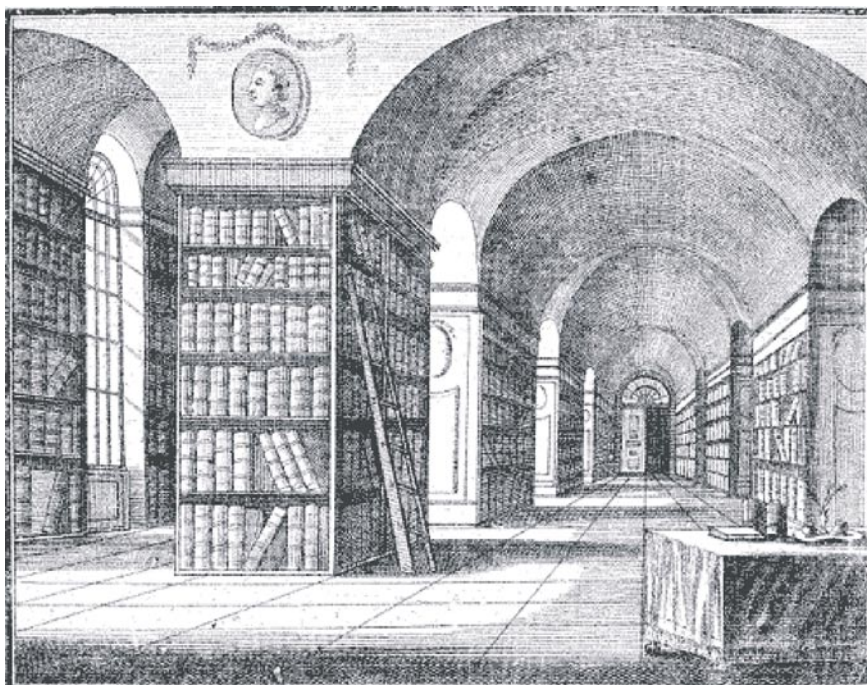


Рис. 10. Петербургская академия наук

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр
им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

АВТОРЫ ПУБЛИКАЦИЙ, КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОХИРУРГИЯ: ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.
e-mail: nmhc@mail.ru

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИБС С МНОГОСОСУДИСТЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Хайрутдинов Е.Р., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Файбушевич А.Г.,
Баранович В.Ю., Веретник Г.И., Таричко Ю.В.
Тел.: +7 (916) 830-49-64, *e-mail:* eugkh@yandex.ru

АНТИТЕЛА К АЦЕТИЛХОЛИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТИМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИЕЙ
Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Аблицов А.Ю., Сиднев Д.В., Деда-
ев С.И., Магомедов Б.А.
e-mail: nmhc@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «НЕОВА-
СКУЛГЕН» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНО-
СТЕЙ: 1 ГОД НАБЛЮДЕНИЙ
Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д.,
Киселев С.Л., Исаев А.А., Швальб П.Г., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г.
390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, *e-mail:* rzgmu@rzgmu.ru

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ
Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В., Кутидзе И.А., Моренко Д.Н.
e-mail: nmspl@mail.ru

САНИРУЮЩИЕ И ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА СТОПЕ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУК-
ТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
IV СТЕПЕНИ
Малахов Ю.С., Батрашов В.А., Аверьянов Д.А., Иванов А.В.,
Степанюк А.В., Козовой И.Я., Гончаров Е.А., Фомичев Д.О.
e-mail: nmhc@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПО ПОВОДУ ДАЛЕКО
ЗАШЕДШЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
Шишкин М.М., Гаджиева К.Т., Юлдашева Н.М., Сакина Н.Л., Донцов А.Е.
e-mail: nmhc@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛКОВО-ТРОМБОЦИТАРНО-ХРЯЩЕВОЙ МЕМБРАНЫ
В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ПРИ УСТРАНЕНИИ ДЕФОРМАЦИИ И ПЕРФОРА-
ЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА
Апостолиди К.Г., Крайник И.В., Бекша И.С., Епифанов С.А., Михайлов В.В.,
Крайник А.И.
e-mail: nmhc@mail.ru

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ И ПАЛЛИАТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕ-
СКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ЖЕЛУДКА
Роман Л.Д., Карачун А.М., Самсонов Д.В.
Факс: +7 (812) 272-59-24, *e-mail:* karachun@ou.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИЧЕ-
СКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Федотов Д.Ю.
e-mail: nmhc@mail.ru

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБШИРНЫ-
МИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ГОЛЕНЕЙ
Иванов А.К., Козлов Ю.А., Матвеев С.А.
e-mail: nmhc@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗ-
РАСТНЫХ ГРУПП С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
Рамазанова А.Р., Попович В.К., Добровольский С.Р.
Тел.: +7 (926) 141-10-70, *e-mail:* alfiyarr@mail.ru

ОДНОМОМЕНТНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
И МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ
Иванов В.В., Плочкин К.В.
e-mail: ivanovvladislav@rambler.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ: РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА
Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В.
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗЛИЧНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ
Чернавский С.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Яковлев В.Н.
Тел.: +8 (499) 263-53-17, Факс: +8 (499) 263-50-17

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ ФЛЮОРЕС-
ЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС (5-АМИ-
НОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА)
Левкин В.В., Харнас С.С., Заводнов В.Я., Охотникова Н.Л., Лощенков В.Б.,
Волкова А.И., Агафонов В.В., Патока Е.Ю., Мелентьев А.А.
e-mail: doctor-levkin@mail.ru

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АКИНЕТИКО-РИГИДНЫЙ СИНДРОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
РЕФЛЕКСЫ
Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Аношина Е.А., Леонова Е.В., Ильинский Н.С.
e-mail: a.shustra@yandex.ru

ПАТОЛОГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СОСУДИСТО-НЕРВНОГО ПУЧКА В КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЯХ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Стулин И.Д., Савин
Л.А., Стражев С.В.
e-mail: rafizkair@mail.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ РАБОТАЮЩИХ
Абрамов А.Ю., Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е.,
Рождественский В.Е.
e-mail: 55@yandex.ru

РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРИТИЧЕ-
СКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИО-
ТЕРАПИИ
Теплякова Е.Д., Сависко А.А., Шестопалов А.В., Неласов Н.Ю., Тарасова Н.Е.,
Пармон С.П.

Тел.: +7 (918) 555-20-19, *e-mail:* elenetepl@rambler.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОК С ТКАНЕВЫМИ ОБЩИМИ МАРКЕРАМИ,
УЧАСТВУЮЩИМИ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ, ИХ ДИАГНО-
СТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНЫМИ АДЕНОМАМИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Казаков С.П., Заботина Т.Н., Кушлинский Н.Е.
тел.: +7 (499) 263-08-39, *e-mail:* gvkg.300@mail.ru

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
Глоба Е.И., Земляной А.Б., Баткаев Э.А.
e-mail: nmhc@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ГНОЙ-
НЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ
Сарап П.В., Макаренко Т.А., Цхай В.Б., Даташвили С.С.
Тел.: +7 (391) 244-68-17, *e-mail:* tchai@yandex.ru

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИ-
ОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ
Соколова О.В.
e-mail: nmhc@mail.ru

КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
Курасов Е.С., Кобозова К.А.
Тел.: +7 (903) 741-52-56, *e-mail:* KreymerVD@mail.medicina.ru

ЛАЗЕРНАЯ КОНФОКАЛЬНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ – НОВЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ЭН-
ДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ
Ройтберг Г.Е., Креймер В.Д., Тарабарин С.А., Маколин И.А., Старикова Н.Е.,
Рудакова И.М., Хомякова И.А.
e-mail: KreymerVD@mail.medicina.ru

РЕКОНСТРУКЦИЯ КОРНЯ АОРТЫ В МОДИФИКАЦИИ МЕТОДА YAMAGUCHI
КАК СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА С УЗКИМ
ФИБРОЗНЫМ КОЛЬЦОМ
Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Кучеренко В.С., Гудымович В.Г., Волкова Л.В.,
Герасченко А.В., Семьяшкин А.М.
e-mail: nmhc@mail.ru

УСПЕШНОЕ УСТРАНЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У
РЕБЕНКА С РАБДОМИОМНОЙ СЕРДЦА
Шарыкин А.С., Шиликовская Е.В., Попова Н.Е.
Тел.: +7 (916) 188-58-60
e-mail: soncar@rambler.ru

АТИПИЧНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
Линчак Р.М., Догадова Т.В., Жирова Л.Г.
Тел.: + 7 (915) 060-58-19, *e-mail:* dogadova.t@gmail.com

РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ: МАЛИГНИЗАЦИЯ
ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ И МЕТАСТАЗЫ В СЕЛЕЗЕНКУ
Ионкин Д.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б.,
Журенкова Т.Б., Щеголев А.И., Дубова Е.А.
e-mail: ionkin@ixv.comcor.ru

М.В. ЛОМОНОСОВ – ОСНОВОПОЛОЖНИК КЛАССИЧЕСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ (К 300-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)
Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Шалыгин Л.Д., Гудымович В.Г.
e-mail: nmhc@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам клинической и теоретической медицины, здравоохранения, медицинского образования и истории медико-биологических наук. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

1. Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями. Рукописи, оформленные не в соответствии с требованиями, к публикации не принимаются.

2. Статья должна сопровождаться:

- направлением руководителя организации/учреждения в редакцию журнала;
- экспертным заключением организации/учреждения о возможности опубликования в открытой печати.

• подписями всех авторов

3. Не допускается направление в редколлегия работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

Объем оригинальных научных статей и материалов по истории медицины не должен превышать 12 страниц, с учетом вышеизложенных требований; обзорных исследований – 20 страниц.

4. Текст рукописи должен быть тщательно выверен и не содержать грамматических, орфографических и стилистических ошибок.

5. Текст рукописи должен быть выполнен в редакторе MS Word 98 или в более поздней версии (расширение doc или rtf) и представлен в печатном и электронном вариантах:

a. Печатный вариант следует распечатать на одной стороне листа размера А4. Шрифт Times New Roman 14, через 1,5 интервала, табуляции – 1,27 см. Поля: левое – 3 см, правое – 1,5 см, верхнее и нижнее – 2 см. Выравнивание – по ширине; без переносов. Первая страница не нумеруется; нумерация остальных страниц – последовательная, начиная с цифры 2, расположение номеров страниц – справа снизу.

b. электронный вариант на электронном носителе (дискета 3,5"; CD-диск; USB-накопители) Дискета или CD-ROM диск должны быть подписаны с указанием названия статьи, первого автора и контактной информации (адрес электронной почты; телефон). Кроме того, электронные варианты публикаций могут быть присланы на адреса электронной почты: pmhcs@mail.ru; dr.travin@mail.ru в виде прикрепленного файла.

6. В начале первой страницы указываются название статьи прописными буквами; в следующей строке – фамилия и инициалы автора/ов строчными буквами; в следующей строке – полное наименование учреждения, где выполнена работа (допускается приводить сокращенно организационно-правовую форму и ведомственную принадлежность), с указанием подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), электронный адрес и контактный телефонный номер автора, ответственного за связь с редколлекцией. Если соавторы публикации работают в разных учреждениях, принадлежность авторов к ним обозначается после инициалов надстрочными арабскими цифрами. Соответственно, в строке «наименование учреждения» названия этих учреждений предваряются надстрочными арабскими цифрами.

Первая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов), в котором излагаются основные результаты, новые и важные аспекты исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова.

Ниже содержание этого раздела (название публикации, информация об авторах и учреждении, резюме и ключевые слова) дублируется на английском языке.

7. В разделе «материалы и методы исследования» приводятся точные названия использованных приборов, реактивов, компьютерных программ и т.д., с указанием фирмы-изготовителя и страны.

8. При описании клинических наблюдений не допускается упоминание фамилий пациентов, номеров историй болезни, в том числе на рисунках. При изложении экспериментов на животных следует указывать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных национальным законам, рекомендациям национального совета по исследованиям, правилам, принятым в учреждении.

9. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff или JPEG, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. Подписи к рисункам должны быть отделены от рисунков, располагаться под рисунками, содержать порядковый номер рисунка, и (вне зависимости от того, располагаются ли рисунки в тексте или на отдельных страницах) представляются на отдельных страницах в конце публикации. В подписях к микрофотографиям обязательно указывается метод окраски и обозначается масштаб увеличения.

10. Таблицы (вне зависимости от того, располагаются ли они в тексте или на отдельных страницах) должны быть представлены каждая на отдельных листах в конце рукописи. Таблица должна иметь порядковый номер и заголовок, кратко отражающий ее содержание. Заглавие «Таблица № ...» располагается в отдельной строке и центрируется по правому краю.

11. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем, также в алфавитном порядке, – иностранные.

12. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

ПРИМЕРЫ:

Книга с одним автором

Кабанова С.А. – Научная школа академика Б.В. Петровского / С.А. Кабанова. – М.: РНЦХ РАМН, 2001. – 216 с.

Книга с двумя авторами

Шевченко Ю.Л. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии / Ю.Л. Шевченко, С.А. Матвеев. – М.: Медицина, 2005. – 160 с.

Книга с тремя авторами

Шевченко Ю.Л. Кардиохирургическая трансфузиология / Ю.Л. Шевченко, С.А. Матвеев, А.В. Четкин. – М.: Классик-Консалтинг, 2000. – 128 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Кардиогенный и ангиогенный церебральный инсульт / Ю.Л. Шевченко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.

Автореферат диссертации

Сакович В.А. Клиника, диагностика и лечение злокачественных новообразований сердца и перикарда: автореф. дис.... д-ра мед. наук / В.А. Сакович. – Новосибирск, 2005. – 39 с.

Из сборника

Shevchenko Yu. Diagnostics and treatment of heart echinococcosis / Yu. Shevchenko [et al.] // 7th Symposium of World Artificial Organ, Immunology and Transplantation Society. – Saint Petersburg: Monomax, 2005. – P. 90–91.

Глава или раздел из книги

Шевченко Ю.Л. Роль медицинской науки в развитии здравоохранения / Ю.Л. Шевченко [и др.]. // Здравоохранение России. XX век. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – С. 262–290.

Из журнала

Карпов О.Э. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы / О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, В.А. Животов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 77–82.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Присланные материалы направляются для рецензирования членам редакционного совета по усмотрению редколлегии.