

# 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,  
О.Э. Карпов, Е.Ф. Кира, В.М. Китаев,  
М.Н. Козовенко, А.Н. Кузнецов, А.Л. Левчук,  
С.Н. Нестеров, Л.В. Попов, Ю.М. Стойко,  
В.П. Тюрин, В.Ю. Ханалиев,  
М.В. Чернышева (отв. секретарь),  
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. Ревишвили, 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, 2012 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 «Типография Момент»  
г. Химки, ул. Библиотечная, 11

## СОДЕРЖАНИЕ

- К 200-ЛЕТИЮ БОРОДИНСКОЙ БИТВЫ  
**ШЕВЧЕНКО Ю.Л., МАТВЕЕВ С.А., ГУДЫМОВИЧ В.Г.**  
3 МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЛАВНОГО СРАЖЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ 1812 Г.
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., КУЗНЕЦОВ А.Н., ИОНОВА Т.И., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., ФЕДОРЕНКО Д.А., КУРБАТОВА К.А., НОВИК А.А.**  
7 МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК
- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., СТОЙКО Ю.М., ЗУБРИЦКИЙ В.Ф., ЛЕВЧУК А.Л., ГОЛУБЕВ И.В., ЗАБЕЛИН М.В., ИВАНОВ С.В., РОЗБЕРГ Е.П.**  
11 НЕОБХОДИМО ЛИ ДРЕНИРОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ
- НАЗЫРОВ Ф.Г., АБРОЛОВ Х.К., НАЗЫРОВА Л.А., АЛИМОВ А.Б., МУРОДОВ У.А., МИРСАЙДОВ М.М.**  
15 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕВРИЗМЫ СИНУСА ВАЛЬСАЛВЫ
- ЧВOKOV A.B., ШИЛЕНКО П.А., МОЛОЧКОВ А.В., СИДОРОВ Р.В., ЖБАНОВ И.В.**  
21 БИМАММАРОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ ДИФФУЗНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
- ФОМИН П.Д., БЕЛЫЙ В.Я., НИКИШАЕВ В.И., ЗАДОРЖНИЙ А.М.**  
24 ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ МАЛЛОРИ-ВЕЙССА
- ВОЙНОВСКИЙ А.Е., ШАБАЛИН А.Ю.**  
28 МЕТОД СТАБИЛИЗАЦИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГРУДИ С НАРУШЕНИЕМ КАРКАСНОЙ ФУНКЦИИ СТЕРЖНЕВЫМ АППАРАТОМ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ
- ЖЕРНОСЕНКО А.О., ХАЦИЕВ Б.Б., КУЗЬМИНОВ А.Н., ЕФИМОВ А.В.**  
33 МАНУАЛЬНО АССИСТИРОВАННЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ
- ДЕНИСЕНКО В.Л., ГАИН Ю.М., ШАХРАЙ С.В.**  
36 ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
- ТЮРИН М.В., КАЖАНОВ И.В., МАНУКОВСКИЙ В.А., ГАНИН В.Н., ДЕНИСОВ А.В.**  
44 ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ТРАВМАХ ТАЗА
- БЕРЕЖНОЙ С.Ю., БУРИЕВ И.М.**  
50 ЧРЕСКОЖНАЯ ХИРУРГИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТАТИЧЕСКИХ МЕТАТАРСАЛГИЙ
- КОСТЮК И.П.**  
54 ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ МАЛОГО ТАЗА
- ПЯТАКОВ С.Н., ЗАВРАЖНОВ А.А., ФЕДОСОВ С.Р., ШЕВЧЕНКО А.В.**  
60 ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ДЕРМОТЕНЗИИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛЕНИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО И ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
- ДАРВИН В.В., ЛОБАНОВ Д.С., ВАСИЛЬЕВ В.В., КРАСНОВ Е.А.**  
64 ЛИПИДО-КОЛЛОИДНЫЕ ПОВЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ И ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ОБШИРНЫХ РАН КОНЕЧНОСТЕЙ
- РОЗБЕРГ Е.П., ЗУБРИЦКИЙ В.Ф., КОЗЛОВ Ю.А., ШАШОЛИН М.А.**  
67 МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
- ГАДЖИЕВ Н.Дж.**  
71 ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ
- ЖИБУРТ Е.Б.**  
75 ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ГЕМОТРАНСФУЗИИ У ПОЖИЛЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
- БАРСУКОВ А.В., ГЛУХОВСКОЙ Д.В., ЗОБНИНА М.П., ТАЛАНЦЕВА М.С., КОРОВИН А.Е.**  
77 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- ЕСЕЛЕВИЧ С.А., КУЛАКОВ А.А., НИКИТИН А.А., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ М.Е., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ В.Е.**  
83 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

# 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,  
O.E. Karpov, E.F. Kira, V.M. Kitaev,  
M.N. Kozovenko, A.N. Kuznetsov, A.L. Levchuk,  
S.N. Nesterov, L.V. Popov, Yu.M. Stoyko,  
V.P. Tyurin, V.Yu. Khanaliev,  
M.V. Chernysheva (*Executive Secretary*),  
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, 2012

## 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

- ТУЛИКОВ М.В., ШЕВЧЕНКО О.П., ШЕВЧЕНКО А.О., ГАГАЕВ А.В., ПАВЛОВ В.В., ГИНЗБУРГ Л.М.**  
86 ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
- МОЧКИН Н.Е., ФЕДОРЕНКО Д.А., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., НИКИТИНА Т.П., КУРБАТОВА К.А., ИОНОВА Т.И., НОВИК А.А.**  
91 МОНИТОРИНГ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
- ФЕДОРЕНКО Д.А., МОЧКИН Н.Е., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., НИКИТИНА Т.П., КУРБАТОВА К.А., ИОНОВА Т.И., НОВИК А.А.**  
97 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК
- БАРДАКОВ В.Г., АПХАНОВА Т.В., БАДТИЕВА В.А., БРОНОВ О.Ю.**  
103 МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
- БЕКБАУОВ С.А., ЛИПНИЦКИЙ Е.М., КОТОВСКИЙ А.Е., ЧЖАО А.В., ИСТРАТОВ В.Г.**  
108 ХРОМАТОГРАФИЯ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И КИШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ
- ЖИБУРТ Е.Б., КАРАВАЕВ А.В., ГЛАЗОВ К.Н., ШЕСТАКОВ Е.А.**  
113 ОШИБКИ ПЕРВИЧНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ КРОВИ ЛЕЧАЩИМ ВРАЧОМ

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- ЛИПНИЦКИЙ Е.М., БЕКБАУОВ С.А., КОТОВСКИЙ А.Е., ИСТРАТОВ В.Г.**  
116 РОЛЬ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ
- РОЙТБЕРГ Г.Е., КРЕЙМЕР В.Д., ТАРАБАРИН С.А.**  
119 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА
- САРЖЕВСКИЙ В.О., СМИРНОВА Е.Г.**  
123 ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- КРАНИН Д.Л., КАЗАКОВ С.П., ФЕДОРОВА Н.И., НАЗАРОВ Д.А.**  
129 ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКУЮ ОПЕРАЦИЮ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- НЕСТЕРОВ С.Н., БРУК Ю.Ф., ТИТОВ А.К.**  
134 ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
- ЗОТОВ А.С., БАРАЕВ О.В., ИЛЬИН М.В., СЕРЕБРЯНСКИЙ Ю.Б., СТАРОВЕРОВ И.Н., АНОХИН А.В., СМИРНОВА В.П., РАВИНСКАЯ Я.А.**  
136 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ II ТИПА ПО ДЕБЕЙКИ
- ТРИШИН В.М., СЕРГЕЕВА И.В., ГОРГИДЖАНИЯ Р.С., КИРА К.Е.**  
139 НЕГЕСТАЦИОННАЯ ФОРМА ХОРИОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
- КОСТЮК И.П., КРЕСТЬЯНИНОВ С.С., ВАСИЛЬЕВ Л.А., БЕЛОВА Е.Н.**  
141 ЭВИСЦЕРАЦИЯ МАЛОГО ТАЗА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РЕЦИДИВЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., МАТВЕЕВ С.А., ГУДЫМОВИЧ В.Г.**  
143 АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ ЧИЖЕВСКИЙ – ЛЕОНАРДО ДА ВИНЧИ XX ВЕКА (ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СУДЕБ)
- МИХАЙЛЕНКО А.А., КУЗНЕЦОВ А.Н., ИЛЬИНСКИЙ Н.С., КУЧЕРЕНКО С.С.**  
146 ПИТОМЕЦ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ И ДУШЕВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ Л.В. БЛУМЕНАУ – КРУПНЕЙШИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ НЕВРОЛОГ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)
- МАТВЕЕВ С.А.**  
148 ОТКРЫТИЕ ПАМЯТНИКА ИВАНУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЮРОВУ

## МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЛАВНОГО СРАЖЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ 1812 ГОДА (К 200-ЛЕТИЮ БОРОДИНСКОЙ БИТВЫ)

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

УДК: 356.33:355.422.1"1812"

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

### Резюме

Изложены особенности медицинского обеспечения русских войск при Бородинском сражении.

**Ключевые слова:** Бородинское сражение, медицинское обеспечение.

### MEDICAL SUPPORT FOR THE MAIN BATTLE OF THE RUSSIAN PATRIOTIC WAR OF 1812 (THE 200<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE BATTLE OF BORODINO)

Shevchenko Y.L., Matveev S.A., Gudymovich V.G.

Features of medical support for the Russian army in the Battle of Borodino are described.

**Keywords:** Battle of Borodino, health support.

*Военные врачи, разделяя наравне с военными чинами труды и опасности, явили достойный пример усердия и искусства в исполнении своих обязанностей и стяжали справедливую признательность от соотечественников и уважение от всех образованных наших союзников».*

### М А Н И Ф Е С Т императора Александра I от 6 ноября 1819 г.

Бородинское сражение 26 августа (8 сентября по новому стилю) 1812 года вошло в историю военного искусства как главное событие Отечественной войны. Ему предшествовал бой при Шевардино, в котором русские войска под командованием А.Н. Горчакова весь день 24 августа героически отражали превосходящие силы противника. Этот бой дал русским возможность выиграть время, чтобы завершить работы на позиции у Бородино, позволил уточнить группировку сил противника и определить направление его главного удара. Масштаб боевых действий превосходно иллюстрируют схемы положения войск на разных этапах сражения (рис. 1–8) [5]. Особую историческую ценность представляет план битвы, составленный квартирмейстерской части генерал-майором Хотовым, участником сражения (рис. 9). Героическое событие вдохновило многих художников к созданию шедевров батальных произведений.

В Отечественной войне России с наполеоновской Францией проявились все позитивные стороны регламентированной накануне и в ходе этой войны эвакуационной системы медицинского обеспечения. Немаловажную роль в претворении в жизнь этой системы, наряду с другими факторами, имели личные качества сменившего Барклая-де-Толли на посту главнокомандующего действующей армии генерала от инфантерии, а в дальнейшем фельдмаршала М.И. Голенищева-Кутузова

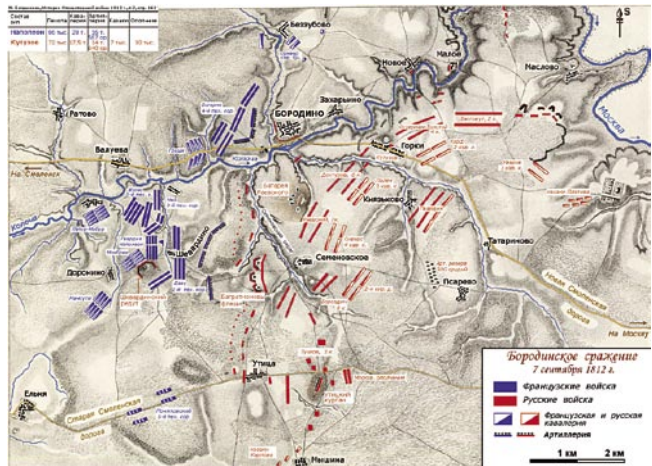
(рис. 10) (1745–1813), который, как никто другой, был хорошо знаком с крутыми нравами некоторых господ командиров из крепостников, с жульничеством русского интендантства [7].

Задолго до Бородинского сражения М.И. Кутузова беспокоила судьба раненых воинов. 20 августа он обращается к военному губернатору Москвы Ф.В. Ростопчину с настоятельной просьбой о скорейшей эвакуации имевшихся в армии 8 тыс. раненых и больных.

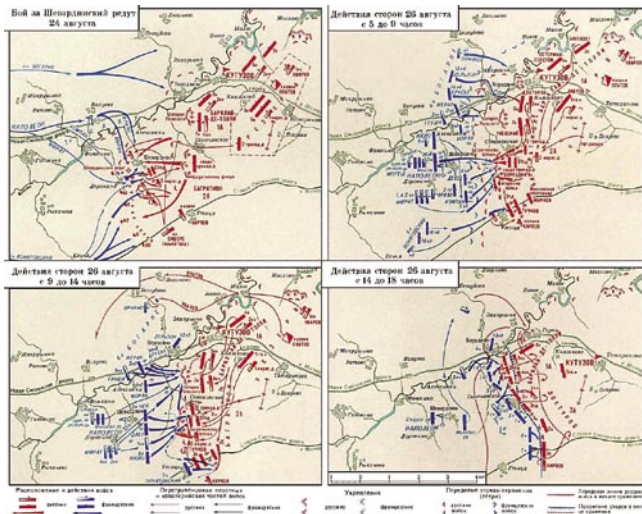
В 6 часов утра 26 августа 1812 г. грянуло Бородинское сражение. Сведения о потерях русской армии ранеными весьма противоречивы. В разных источниках их количество колеблется от 19 тыс. до 30 тыс. и более. Вынос и вывоз раненых с поля боя в ходе сражения был крайне затруднен и реально осуществлялся не представителями военной полиции, а работниками из состава специальных команд, сформированных Московским и Смоленским ополчениями и обеспеченных носилками и повозками. Около трети штатного медицинского состава частей действовало в тылу боевых линий войск, образуя полковую перевязку, которая включала врача, фельдшера, четырех цирюльников и размещалась в ближайшем к полю боя естественном укрытии. Здесь раненые получали первую помощь, при этом нередко из ран удалялись инородные тела, а в некоторых случаях проводилась ампутация. Основными же центрами оказания раненым хирургиче-



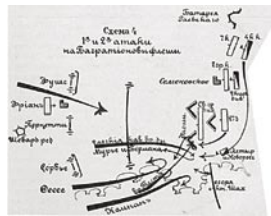
**Рис. 1.** План Бородинского сражения из Военного энциклопедического лексикона, издаваемого обществом военных и литераторов. Часть вторая. СПб. 1838



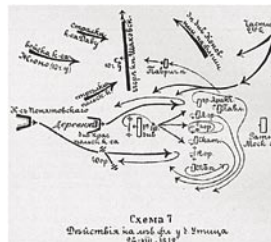
**Рис. 2.** Сводная план-схема Бородинского сражения 1812 года



**Рис. 3-6.** План-схема действий российских и французских войск в различные периоды боя



**Рис. 7.** Схема: 1-я и 2-я атаки на Багратионовы флеши. Военная энциклопедия. Том V.



**Рис. 8.** Схема: действия на левом фланге у деревни Утица 26.08.1812. Военная энциклопедия. Том V.

ской помощи были две главные перевязки, устроенные на базе развозных госпиталей, где сосредоточивалось не менее двух третей всех медицинских чинов, участвовавших в сражении частей.

Вывезенных с поля боя раненых с использованием 12 тыс. подвод доставляли вначале в Можайск, где был развернут единственный для 1-й и 2-й армий подвижный временный госпиталь, а оттуда – в Москву.

Приняв решение оставить Москву, М.И. Кутузов сделал через Ф.В. Растропчина и М.Б. Барклая-де-Толли все возможное для эвакуации раненых во временные госпитали, развернутые заблаговременно в Рязани и Рязанской губернии. Естественно, что до сдачи неприятелю древней столицы главным центром оказания помощи раненым был Московский постоянный госпиталь [11, 12]. В нем и временных госпиталях, развернутых в Головинских и Спасских казармах, Екатерининском и Александровском

институтах, Кудринском и Запасном дворцах скопилось до 36 тыс. раненых и больных воинов.

Эвакуацией Московского и других госпиталей в Рязанскую губернию руководил лейб-медик профессор Христиан Иванович Лодер (рис. 11), его титанические усилия, а также его помощников, при перемещении огромного количества раненых и медицинского и хозяйственного имущества можно назвать организаторским подвигом [3].

Талантливым и исключительно добросовестным помощником М.И. Кутузова по всем вопросам медицинского обеспечения действующей армии был ее главный доктор Я.В. Виллие (рис. 12, 13). Им было составлено большинство проектов приказов по армии о дислокации и перемещении госпиталей, аптечных складов, о приближении медицинской помощи к войскам. Так, 12 августа Я.В. Виллие предложил начальнику штаба А.П.

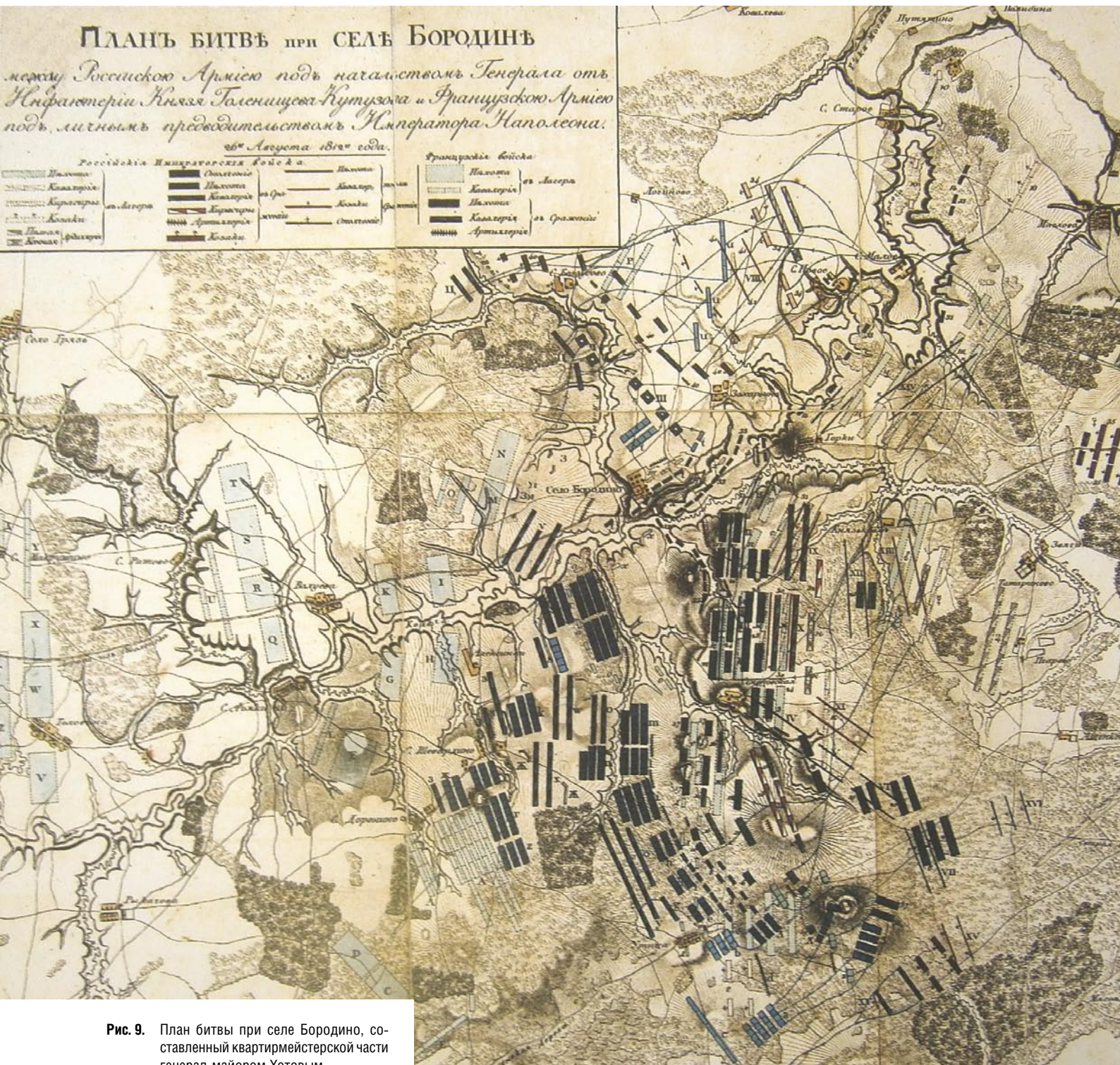


Рис. 9. План битвы при селе Бородино, составленный квартирмейстерской части генерал-майором Хотовым

Ермолову план эвакуации раненых на основе решения о генеральном сражении. По его инициативе или со ссылкой на его мнение М.И. Кутузов издает ряд приказов в адрес высокопоставленных в армии лиц об обеспечении госпиталей хозяйственным имуществом и транспортом, об улучшении бытового положения больных и раненых и по другим вопросам. Я.В. Виллие фактически руководил

работой медицинской службы русской армии в боях под Витебском, Смоленском, Бородино, Тарутино, Малым Ярославцем, Вязьмой и Красным, с войсками русской армии был в Дрездене, Кульме, Лейпциге и под Парижем.

Михаил Илларионович, оценивая деятельность Я.В. Виллие в Отечественной войне 1812 г., писал в своем представлении на имя императора 12 декабря 1812 г.:



**Рис. 10.** М.И. Голенищев-Кутузов, гравюра Г. Робинсона. 1810-е годы. Резец, пунктир. Англия



**Рис. 11.** Христиан Иванович Лодер



**Рис. 12.** Я.В. Виллие – главный военно-медицинский инспектор по армии (с портрета неизвестного художника, 1814 г.)

«Главный военно-медицинский инспектор по армии, действительный статский советник Виллие во все продолжение кампании с неутомимую деятельностью занимался общим управлением своей части. В особенности же оказывал при всяком случае ревностную попечительность в призрении и перевязке раненых на самом поле сражения при Бородине, Тарутине, Малом Ярославце, Красном, да и прежде того под Витебском и Смоленском. Во всех сих делах господин Виллие, находясь лично, являл собой пример всем врачам, и можно сказать, что как искусными операциями, под руководством его учиненными, не менее того и попечением его вообще о всех больных спасено большое число раненых офицеров и нижних чинов. Все сие обязывает меня подвергнуть господина Виллие на Всемилостивейшее воззрение и испрашивать ему благоволительного рескрипта» [4, 6, 8, 9, 10].

Героические подвиги наших предков при Бородинском сражении служат для потомков неувядаемым образцом патриотизма и беззаветной любви к Отчизне.

#### Литература

1. Абашин В.Г. Московский госпиталь в период Отечественной войны 1812 г. // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 159–166.
2. Баранов А.А. Участие нижних медицинских чинов и школьников, подготовленных в Московском военном госпитале, кампаниях 1812–1814 гг. // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 167–170.
3. Безугольный А.Ю. Христиан Иванович Лодер // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 187–190.
4. Будко А.А., Бринюк Н.И. Медицинское обеспечение российских войск во время Отечественной войны 1812 г. и кампании 1813–1814 гг. // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 119–138.
5. Военно-исторический атлас России: IX-XX века / Автор составитель И.И. Максимов. – 2-е изд., стереотип. – М.: ООО «Издательство ДИК», 2006. – 440 с.
6. Военно-медицинская академия / Под ред. Ю.Л.Шевченко. – СПб.: ВМедА, 1998. – 728 с.
7. Гладких П.Ф. Генерал-фельдмаршал М.И. Кутузов и организация медицинского обеспечения российских войск в Отечественную войну 1812 г. // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 111–118.



**Рис. 13.** Главный медицинский инспектор по армии Я.В. Виллие с подчиненными ему военными врачами на поле битвы (барельеф памятника Я.В. Виллие в парке Военно-медицинской академии, в настоящее время утрачен)

8. Долинин В.А. Яков Васильевич Виллие. – Л.: ВМА, 1978. – 48 с.
9. Косачев И.Д. Яков Васильевич Виллие // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 321–328.
10. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998). – СПб.: Наука, 1998. – 316 с.
11. Столяр В.П., Казаков С.П., Денисов С.Л. Вклад Московского госпиталя в развитие отечественной медицинской науки XIX века // Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. – Кн. 2. – М., 2011. – С. 171–182.

#### Контактная информация

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

# МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Шевченко Ю.Л.<sup>1</sup>, Кузнецов А.Н.<sup>1</sup>, Ионова Т.И.<sup>2</sup>, Мельниченко В.Я.<sup>1</sup>, Федоренко Д.А.<sup>1</sup>, Курбатова К.А.<sup>2</sup>, Новик А.А.<sup>1</sup>

УДК: 616.832-004.2-089.844:615.361

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

<sup>2</sup>Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

## Резюме

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психо-эмоциональной, духовной и социальной сферах. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС. В данной публикации представлены результаты изучения качества жизни больных РС до и в разные сроки после ВИСТ+ТКСК, а также дана характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, после ранней трансплантации и поздней трансплантации/трансплантации спасения. В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с верифицированным диагнозом РС. Для оценки качества жизни использовали общий опросник RAND SF-36. Установлено, что показатели качества жизни больных РС до трансплантации существенно снижены по большинству шкал физического, психического и социального функционирования; профиль качества жизни больных характеризуется компрессией и деформацией. Проведение ВИСТ+ТКСК сопровождается выраженным улучшением показателей качества жизни больных РС. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у большинства больных РС после ВИСТ+ТКСК: у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Таким образом, эффективность ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрирована не только на основании клинических и инструментальных данных, но и на основании мониторинга параметров качества жизни.

**Ключевые слова:** качество жизни, аутологичная трансплантация стволовых клеток кроветворных, рассеянный склероз.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психо-эмоциональной, духовной и социальной сферах. Больные РС имеют широкий спектр симптомов, существенно ухудшающих их качество жизни [10, 18].

В настоящее время РС относится к неизлечимому заболеванию, основные цели лечения которого – улучшить/поддержать качество жизни больного и устранить/уменьшить выраженность актуальных симптомов [8, 12]. В связи с этим оценка качества жизни, спектра и выраженности симптомов в процессе лечения и на этапе реабилитации представляется неотъемлемым компонентом ведения больных РС [11, 13].

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС, позволяющий влиять на иммунопатогенез заболевания на клеточном уровне [3–6, 9, 14, 15, 17]. Наряду с традицион-

## QUALITY OF LIFE MONITORING IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS UNDERGOING HIGH DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Shevchenko YL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, Novik AA

Multiple sclerosis (MS) is a major inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS), associated with a broad spectrum of physical, psychological, and social impairments. The goal of treatment of MS is to control symptoms and improve a patient's quality of life (QoL). High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) is a new and promising approach to MS treatment. In order to evaluate the efficacy of treatment or rehabilitation of MS patients it is necessary to assess patients' QoL. In this paper we present the results of QoL monitoring in 50 patients with different types MS after early, conventional or salvage transplantation. QoL was assessed using RAND SF-36. Significant impairment of QoL was observed at base-line. After HDIT+AH SCT dramatic improvement of QoL was registered. QoL improvement or QoL stabilization was achieved in 96% in the group after early AH SCT and in 76% patients after conventional/salvage AH SCT.

**Keywords:** quality of life, autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis.

ными клиническими и инструментальными параметрами (EDSS, данные магнитно-резонансной томографии – МРТ), оценка параметров качества жизни в процессе лечения и на этапе реабилитации представляется неотъемлемым компонентом ведения больных РС. Результаты эффективности ВИСТ+ТКСК на основании клинических и инструментальных данных представлены в отдельной публикации. В данной публикации даны анализ показателей качества жизни у больных РС в разные сроки после ВИСТ+ТКСК и характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, у больных после ранней трансплантации и поздней трансплантации/трансплантации спасения.

## Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с верифицированным диагнозом РС. Критериями включения были также: проведение ВИСТ+ТКСК, значение по шкале EDSS от 1,5 до 8,5, отсутствие когнитивных нарушений, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. В зависимости от типа трансплантации пациентов разделили на две группы [16]:

- 1-я группа – пациентам проведена ранняя трансплантация (EDSS 1,5–3,0);
- 2-я группа – пациентам проведена поздняя трансплантация/трансплантация спасения (EDSS 3,5–8,5);

Основные данные о включенных в исследование больных представлены в табл. 1.

Для оценки качества жизни использовали общий опросник RAND SF-36 [7]. Опросник разработан корпорацией RAND как часть многолетнего крупномасштабного проекта «Оценка результатов лечения» (Medical Outcomes Study). Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ). Данные опросника в результате шкалирования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Больные заполняли опросник до лечения, через 3, 6, 9 и 12 мес после трансплантации, затем – каждые 6 мес.

## Результаты

При сравнении показателей качества жизни больных РС, включенных в исследование, с показателями популяционной нормы были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по всем шкалам опросника SF-36, кроме шкалы РЭФ (табл. 2). Показатели качества жизни больных до ВИСТ+ТКСК существенно ниже, чем в популяционной норме. После трансплантации показатели качества жизни в группе больных РС улучшаются, при сравнении показателей через 3 года с популяционной нормой статистически значимых различий не обнаружено.

При стратификации больных РС до ТКСК по степени снижения ИП качества жизни были получены следующие результаты: с отсутствием снижения ИП качества жизни – 26% больных; с незначительным снижением ИП качества жизни – 8%; с умеренным снижением ИП качества жизни – 20%; со значительным снижением ИП качества жизни – 22% и с критическим снижением ИП качества жизни – 24% больных. Таким образом, значительное или критическое снижение ИП качества жизни отмечено почти у половины пациентов.

Табл. 1. Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (после ранней ТКСК)	2-я группа (после поздней ТКСК/ТКСК спасения)	Всего
Число пациентов	27	23	50
Пол (мужчины/женщины)	9/18	11/12	20/30
Средний возраст, годы (диапазон)	30 (18–48)	33 (21–48)	30 (18–48)
Форма заболевания			
вторично-прогрессирующая	2	15	17
прогрессирующе-рецидивирующая	–	–	–
первично-прогрессирующая	3	5	8
рецидивирующе-ремиттирующая	22	3	25
Средняя продолжительность заболевания, годы	4,3 (0,08–13)	7(1,0–15)	5,4 (0,08–15)
Медиана EDSS (диапазон)	1,5 (1,5–3,0)	5,0 (3,5–8,0)	3,0 (1,5–8,0)

На основании данных опросника SF-36 был рассчитан интегральный показатель (ИП) качества жизни для каждого больного и дана характеристика распределения больных согласно градациям снижения качества жизни. Для этого проводили сравнение ИП качества жизни больного с величиной ИП популяционной нормы (нИП). Выделяли следующие градации снижения ИП качества жизни: отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и нИП); незначительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП <25% от нИП); умеренное снижение ИП качества жизни (снижение ИП 25–50% от нИП); значительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП 51–75% от нИП); критическое снижение ИП качества жизни (снижение ИП >75% от нИП) [1, 2].

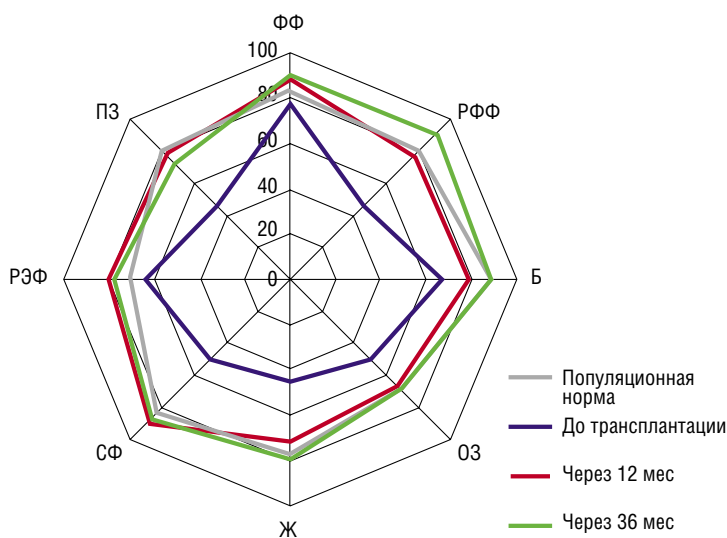
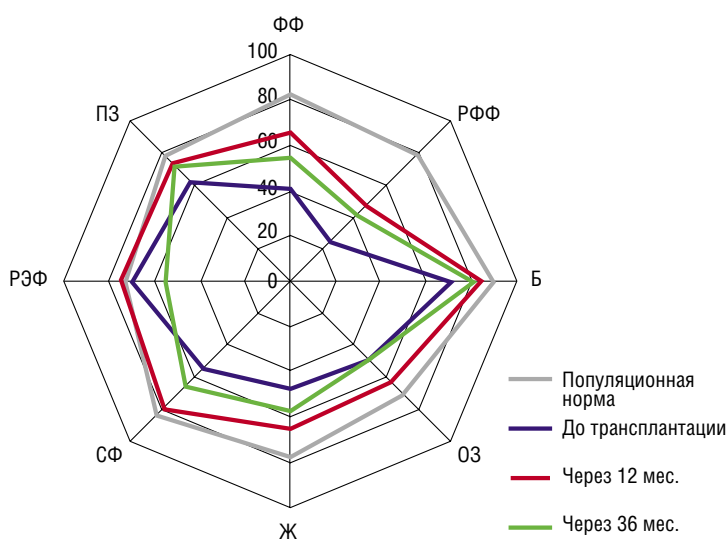
Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяли с помощью интегрального показателя (ИП) качества жизни методом интегральных профилей. Выделяли три градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни: улучшение, стабилизацию и ухудшение.

Результаты анализа качества жизни больных в группах после ранней трансплантации и после поздней трансплантации/трансплантации спасения до, через 1 год и через 3 года после ВИСТ+ТКСК представлены на рис. 1 и 2. В каждой группе показатели качества жизни больных до трансплантации ниже, чем в популяционной норме. Через 12 мес. после трансплантации наблюдалось выраженное улучшение показателей качества жизни как в группе после ранней трансплантации, так и после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Следует отметить, что в первой группе больных значительные положительные изменения наблюдались по всем шкалам опросника; профиль качества жизни больных через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК соответствовал популяционной норме (рис. 1). Данные изменения сохранялись через 3 года после трансплантации. В группе больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК происходило улучшение показателей качества жизни по большинству шкал опросника,



**Табл. 2.** Показатели качества жизни в общей группе пациентов

Шкалы опросника SF-36	Популяционная норма		Больные РС до ТКСК		Больные РС через 36 мес. после ТКСК	
	ср. зн.	ст. откл.	ср. зн.	ст. откл.	ср. зн.	ст. откл.
Физическое функционирование	82,6	8,9	62,8	28,2	76,5	33,5
Ролевое физическое функционирование	77,9	33,2	38,0	39,8	71,7	42,2
Боль	89	20,9	71,1	27,1	85,1	20,2
Общее здоровье	68,1	19,5	52,1	21,8	60,7	26,1
Жизнеспособность	76,7	16,4	48,6	20,5	70,7	21,1
Социальное функционирование	82,8	20,0	54,0	29,2	78,8	27,8
Ролевое эмоциональное функционирование	72,5	34,8	66,7	38,9	69,6	44,8
Психическое здоровье	80,3	15,4	55,8	21,5	72,3	18,4

**Рис. 1.** Профили качества жизни у больных РС до и в разные сроки после ранней ТКСК в сравнении с популяционной нормой**Рис. 2.** Профили качества жизни у больных РС до и в разные сроки после поздней ТКСК/ТКСК спасения в сравнении с популяционной нормой

однако эти изменения были менее выражены, чем в первой группе. Через 3 года после ВИСТ+ТКСК имело место дальнейшее улучшение показателей качества жизни по некоторым шкалам опросника; при этом профиль качества жизни характеризовался некоторой деформацией и компрессией по сравнению с профилем, соответствующем популяционной норме.

Анализ данных ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проведен через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК. Как видно из табл. 3, у подавляющего большинства больных в обеих группах зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации /трансплантации спасения.

### Заключение

Показатели качества жизни больных РС существенно снижены по большинству шкал физического, психического и социального функционирования. Профиль качества жизни больных характеризуется компрессией и деформацией. При стратификации больных РС согласно степени снижения качества жизни до трансплантации у 46% больных имеет место значительное или критическое снижение ИП качества жизни.

Результаты мониторинга качества жизни больных РС, которым проведена ВИСТ+ТКСК, продемонстрировали существенное улучшение параметров через 12 мес. после трансплантации; данная тенденция сохранялась в отдаленные сроки после трансплантации. Проведение ВИСТ+ТКСК сопровождается выраженным улучшением показателей качества жизни больных РС. После ранней трансплантации имеет место существенное улучшение показателей качества жизни больных. Через 12 мес. после данного типа трансплантации наблюдаются значительные изменения профиля качества жизни: профиль качества жизни больных

Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А., Курбатова К.А., Новик А.А.  
 МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ  
 ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Табл. 3.** Распределение больных РС в зависимости от ответа на лечение, связанного с качеством жизни, через 12 мес после ВИСТ+ТКСК

Характеристика ответа на лечение	Количество больных (% общего количества больных в группе)	
	Ранняя ТКСК	Поздняя ТКСК/ТКСК спасения
Улучшение	13 (48%)	13 (57%)
Стабилизация	13 (48%)	7 (30%)
Ухудшение	1 (4%)	3 (13%)

после трансплантации сопоставим с таковым для популяционной нормы. В группе больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения также происходило улучшение качества жизни по большинству показателей, однако эти изменения были менее выражены, чем в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация.

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у большинства больных РС после ВИСТ+ТКСК: у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации /трансплантации спасения.

Таким образом, эффективность ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрирована не только на основании клинических и инструментальных данных, но и на основании мониторинга параметров качества жизни. В группе больных после ранней трансплантации положительный эффект наблюдался у большего числа больных, чем в группе после поздней трансплантации/ трансплантации спасения.

## Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Интегральный показатель качества жизни – новая категория в концепции исследования качества жизни // Вестник Международного центра исследования качества жизни. – 2006. – № 7–8. – С. 7–8.
2. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Ионова Т.И., Киштович А.В. Метод интегральных профилей в изучении качества жизни больных ревматоидным артритом // Вестник Международного центра исследования качества жизни. – 2004. – № 3–4. – С. 5–10.
3. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии // Неврологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 11–18.
4. Brenner M.K. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. – 359–374.
5. Burt R.K., Cohen B., Rose J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. – 860–864.
6. Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1088–1097.
7. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life // RAND Corporation, MR-162-RC (available at www.rand.org).
8. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russe N. What drives quality of life in multiple sclerosis? // Ass. Physic. – 2004. – QJM. – Vol. 97, N10. – P 185–187.
9. Marmont A.M. Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases? // J. Autoimmunity. – 2008. – Vol. 30. – P. 145–150.
10. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly // Neurology. – 1999. – Vol. 22, N53. – P. 1098–1103.
11. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life as a predictor for change in disability in MS // Neurology. – 2000. – Vol. 55, N12–1. – P. 98–109.
12. Ramp M., Khan F., Misajon R.A., Pallant J.F. RASCH analysis of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) // Hlth Quality Life Outcomes. – 2009. – Vol. 7. – P. 58.
13. Rice G.P., Oger J., Duquette P. et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis // Can. J. Neurol. Sci. 1999. Vol. 26, №4: p. 276–282.
14. Shevchenko Y.L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – Vol. 1, No. 2, 3. – December 2008 doi: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01.
15. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Afanasiev B.V. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // Exp. Hemat. – 2008. – Vol. 36, N 8. – P. 922–928.
16. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I. et al. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 346.
17. Snowden J.A., Saccardi R., Allez M et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. – 2011. advance online publication.
18. The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life // Can. J. Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 25. – P. 31–38.

## Контактная информация

Федоренко Денис Анатольевич,  
 Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
 e-mail: den\_f76@mail.ru

## НЕОБХОДИМО ЛИ ДРЕНИРОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Шевченко Ю.Л.<sup>1</sup>, Стойко Ю.М.<sup>1</sup>, Зубрицкий В.Ф.<sup>1</sup>, Левчук А.Л.<sup>1</sup>,  
Голубев И.В.<sup>1</sup>, Забелин М.В.<sup>2</sup>, Иванов С.В.<sup>3</sup>, Розберг Е.П.<sup>3</sup>

УДК: 616.381-008.718-089:619.94-022

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 67

<sup>3</sup> Курский государственный медицинский университет

### Резюме

Применение дренажных систем при различных нозологиях подтверждает целесообразность более взвешенного подхода при выборе вариантов завершения лапаротомии при распространённом перитоните. Дренировать, или нет? Этот вопрос в современной экстренной абдоминальной хирургии по-прежнему актуален.

**Ключевые слова:** перитонит, интраабдоминальная инфекция, дренирование брюшной полости.

### DRAINAGE OF BODY CAVITIES HAS BEEN PRACTICED IN MEDICINE FOR A LONG TIME

Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu. M., Zubritskiy V.F., Levchuk A.L.,  
Golubev I.V., Zabelin M.V., Ivanov S.V., Rozberg E.P.

Drainage of body cavities has been practiced in medicine for a long time. Historical reports of drainage of chest empyema and ascites go back to the Hippocratic era. During the last 2 centuries, surgeons also used drains for prophylactic purposes. Prophylactic drains have been employed to remove intraperitoneal collections such as ascites, blood, bile, chyle, and pancreatic or intestinal juice. These collections might become potentially infected or are, in the case of bile and pancreatic juice, toxic for adjacent tissue. Another potential function of prophylactic drains is their signal function to detect early complications, such as postoperative hemorrhage and leakage of enteric suture lines. Therefore, prophylactic drainage has gained wide acceptance as a useful method to prevent complications after gastrointestinal (GI) surgery.

**Keywords:** Drainage of body cavities, intra-abdominal infection, gastrointestinal (GI) surgery.

История дренирования брюшной полости стара, как и сама хирургия. Однако, абдоминальное дренирование, по-прежнему, – предмет дискуссий и постоянного обсуждения. Всегда существовали страстные сторонники дренирования, как Robert Lawson Tait (1845–1899), который сказал: «Сомневаешься – дренируй!» Были и скептики, как J.L. Yates (1905), которые говорили: «Дренирование при общем перитоните физически и физиологически невозможно!» Были и такие, как Joseph Price (1853–1911): «Есть люди, которые пылко защищают дренирование, а есть, которые категорически отрицают. И те и другие по-своему правы» [11, 13, 20].

Прошло более 100 лет, в течение которых оперативная хирургия непрерывно прогрессировала. Но что с дренированием? Стало ли дискуссий и противоречий меньше сегодня? Что ожидает дренирование завтра? В этом коротком сообщении мы постараемся ответить на эти вопросы в аспекте дренирования при инфицировании брюшной полости и в ситуациях когда абдоминальная инфекция уже развилась. Чрескожное дренирование как первичное, так и в послеоперационном периоде, находится в стороне от нашего обсуждения.

Анализируя современные источники информации, касающейся ретроспективной оценки вопросов связанных с необходимостью выбора оптимального для конкретной клинической ситуации способа дренирования, можно отметить, что на протяжении двух последних

столетий и естествоиспытатели и практикующие врачи сохраняли постоянный интерес в отношении способов решения проблемных задач, связанных с дренированием брюшной полости [2, 4, 10]. Тем не менее, результаты проведённого нами анонимного анкетирования, в задачу которого входило установить осведомлённость абдоминальных хирургов в проблемах этого раздела хирургии, оказались весьма парадоксальными. Анкетирование было проведено среди хирургов, уровень подготовки которых, позволяет им самостоятельно принимать решение о выполнении релапаротомии. Более 60% из 153 хирургов столичного региона, участвовавших в анкетировании, вообще не усматривали проблемы в выборе показаний к дренированию брюшной полости. Более 50% были уверены, что большое количество дренажей является благом, а идеалом абдоминального дренирования является пассивное дренирование одноканальной трубкой максимального диаметра [1, 3, 7, 17].

Тем не менее, почти 30% анкетированных хирургов были осведомлены о том, что существует точка зрения прямо противоположная «господствующим» представлениям о применении дренажей брюшной полости при перитоните. При этом, только немногим более 5% опрошенных смогли сформулировать аргументы в пользу отказа от дренирования брюшной полости при перитоните и негативном влиянии дренажа на течение интраабдоминальной инфекции [5, 9, 12, 18].

Необходимо отметить, что при исторической оценке причин современного разнообразия известных точек зрения на целесообразность применения тех или иных дренажей в абдоминальной хирургии, не меньший интерес вызывает информация о негативном отношении части хирургов к самой идее послеоперационного полостного дренирования. Так, до семидесятых годов XIX века, практически единственным методом лечения осложнений при остром аппендиците являлось вскрытие и дренирование гнойников брюшной полости [6, 11, 16].

Н.Н. Петров, ещё в 1912 году, в эксперименте на животных убедительно доказал, что уже через 6 часов от момента установки, марлевые тампоны превращаются в пропитанные гноем пробки, препятствующие оттоку экссудата; М.Д. Иерсон (1925 г.) сообщал о благоприятных исходах хирургического лечения перитонитов, являвшихся следствием перфоративных язв желудка и деструктивных форм аппендицита, при хирургическом лечении последних без применения каких либо дренирующих мероприятий в послеоперационном периоде [8, 14].

Однако с точки зрения современных взглядов на дренирование в абдоминальной хирургии, наиболее конструктивную позицию, в отношении решения вопроса о необходимости использования дренажей и тампонов при лечении больных с хирургической патологией занимал один из основоположников современной хирургии, видный отечественный хирург, профессор И.И. Греков (1956 г.), считавший, что варианты течения и исходов нагноительных процессов зависят как от вида возбудителя инфекции, так и от ресурса защитных сил пациента; и что только тогда, когда учтены и взвешены все факторы, возможно проведение эффективного комплекса лечебных мероприятий. При благоприятном течении воспалительного процесса – указывал И.И. Греков – необходимости в дополнительной помощи нет, последняя не должна мешать больному в борьбе с инфекцией и нарушать регенерацию тканей, а такой помехой может явиться и дренаж и тампон [4, 10, 15].

В настоящее время господствующей является точка зрения, что дренажи ставят из лечебных или профилактических соображений.

Лечебные – для обеспечения оттока внутрибрюшной жидкости или гноя (периаппендикулярный абсцесс, диффузный перитонит), контроля за источником инфекции при невозможности его удаления другими, радикальными способами; (например, при наружном кишечном свище дуоденальной культи), а профилактические – для предупреждения рецидива инфекции – с целью эвакуации остатков серозной жидкости или крови, предупреждения образования абсцесса, контроля за ожидаемым или вероятным истечением с линии шва (толстокишечный анастомоз, дуоденальная культя, пузырный проток), оповещения об осложнениях (в надежде, что дренаж сработает в случае кровотечения или истечения хилуса из анастомоза). Как не странно, но по имеющимся в

современной отечественной научной литературе, посвященной лечению интраабдоминальной инфекции данным, трудно судить о том, насколько распространено абдоминальное дренирование в неотложной хирургии [5, 7, 10]. Анализируя публикации отдельных клиник или коллективных обзоров о дренировании при перитоните и интраабдоминальной инфекции, мы не можем сделать вывод о доминирующих тенденциях. Тем не менее большинство специалистов склоняется к мнению, что современный хирург настолько прогрессивен – насколько сдержанно он относится к показаниям по применению дренажа.

O'Connor and Hugh (1979), в приведённом ими обзоре, заключили: «интраперитонеальный дренаж имеет небольшое значение при флегмонозном, гангренозном или перфоративном аппендиците. Однако, дренаж показан, если имеется ограниченная гнойная полость или гангренозная культя, закрытая несовершенно».

P. Petrowsky et al. (2010) опубликовали современный анализ исследований, связанных с дренированием брюшной полости [11, 14]. После представления индивидуальных исследований, включая собственный мета-анализ, авторы заключили, что «дренаж не уменьшает частоту послеоперационных осложнений, и даже оказывается вредным в плане образования кишечных свищей (последние наблюдали только у дренированных пациентов). При этом дренажа следует избегать при любой форме аппендицита».

Таким образом, дренаж после аппендэктомии при флегмонозном и гангренозном аппендиците не нужен? А как поступить при перфоративном аппендиците с локальным формированием гнойного очага? «Сформированный» или «не вскрывшийся» абсцесс, по мнению большинства хирургов – абсолютное показание для установки дренажа. Но абсцесс на фоне перфоративного аппендицита не бывает «не вскрывшимся»: после того, как хирург разрушает его стенку и эвакуирует гной, потенциальное пространство абсцесса заполняют расположенные рядом петли кишки, брыжейка и салник. Таким образом, источник инфекции удаляют, брюшную полость очищают, проводя её туалет. Далее включается механизм перитонеальной защиты, поддержанный коротким курсом антибиотиков, с полным искоренением бактерий без присутствия раздражающего инородного тела.

Большое проспективное рандомизированное исследование на 1991 и мета-анализ 1920 больных после открытой холецистэктомии (ОХЭ), резюмировал 10 сходных исследований. Показано, что при сравнении больных с дренированием и без после ХЭ по показателям смертности, реоперации или дренирования ввиду скопления желчи, отличий не было. Раневая инфекция чаще развивалась у больных с дренированием (8%). Таким образом, накануне окончания эры ОХЭ, рутинное дренирование – «священная корова» жёлчной хирургии – была оставлена во многих центрах [3, 7, 14].

Какова тенденция при неотложной лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ)? В исследовании австралийских хирургов (1995) в 1/3 случае после ЛХЭ, дренаж оставляли рутинно. В другом рандомизированном исследовании в сравнении больных с дренированием и без него при ЛХЭ, изучали влияние дренажа на послеоперационную боль и тошноту, в плане удаления остатков газа – и не обнаружили отличий. Если рутинное дренирование бессмысленно при ОХЭ, почему оно показано при ЛХЭ? Поэтому P. Petrowsky et al. (2010) не рекомендуют дренаж как при ОХЭ, так и при ЛХЭ. В проспективном исследовании 100 больных, перенесших ЛХЭ при остром холецистите, всем выполняли холесцинтиграфию через сутки после операции. Желчеистечение обнаружили у 8, но все они были бессимптомны. Большинство послеоперационных скоплений, будь то желчь, серозная жидкость или кровь, остаются бессимптомными, и всасываются брюшиной, что хорошо известно по УЗИ-исследованиям со времен ОХЭ.

Дренирование значительно более эффективно для удаления желчи, чем кала или гноя. Поэтому логично оставлять дренаж, если хирург беспокоится о возможном желчеистечении. Например, при подозрении на добавочные жёлчные ходы в зоне ложа жёлчного пузыря, что проявляется в виде жёлчеистечения с ее поверхности.

Таким образом, хотя большинство пациентов не нуждаются в дренировании, если хирург беспокоится о возможном жёлчеистечении или чрезмерном выделении серозной жидкости, дренаж уместен. В большинстве случаев по такому дренажу почти ничего не отделяется. Крайне редко профилактический дренаж становится лечебным в случае обильного и упорного жёлчеистечения. В тех случаях, когда необходимость в уже установленном дренаже сомнительна, крайне важно убрать его как можно скорее. «Сухой» дренаж на протяжении 24 часов говорит о том, что он свою роль отслужил. Наконец, ещё Howard Kelly (1858–1943) сказал: «Дренаж – это признание неэффективной хирургии» [11, 13].

P. Petrowsky et al. (2010) считает, что если произведено безупречное ушивание перфоративной язвы с томпадой сальником, то дренаж не нужен. По их данным, в лечении перитонита множественное дренирование не уменьшает частоту внутрибрюшного скопления жидкости и формирования абсцессов, не улучшает послеоперационные результаты. Дегерметизацию ушитого отверстия наблюдали у 4 больных с дренажом (5,3%) и 1 – без дренажа (2,3%). Во всех случаях летальный исход. Рана вокруг дренажа нагноилась у 10% больных. Одному потребовалась лапаротомия для освобождения петли тонкой кишки, закрученной вокруг трубки. У другого развилось кровотечение из дренажного отверстия.

Кроме того, когда развивается несостоятельность, присутствие дренажа не спасает. Дуоденальное боковое истечение – очень серьёзное осложнение, его почти невозможно контролировать простым дренажом. Для остановки показана релапаротомия и резекция желудка

в модификации Бильрот-2 или, как минимум, перевод «боковой» дуоденальной фистулы в «концевую» (гастроэнтероанастомоз с трубчатой дуоденостомией или отключение двенадцатиперстной кишки). Чрезмерная надежда на дренаж, когда истечение развилось, откладывает жизненно важную операцию и торопит смерть. Что сказать по поводу лапароскопического ушивания – всё более популярной процедуры? Изменяет ли это показания к дренажу? Хирургу, который знает, как ушить безопасно, дренаж не нужен. Но хирургу, который учится лапароскопическому ушиванию (при небольшом количестве пептических язв кривая вашего обучения может длиться вечно) дренаж может быть позволен. Он не предотвратит реоперацию, если истечение произошло. Но это может обеспечить раннюю диагностику, когда истечение требует повторной интервенции. Однако, своевременное контрастное исследование (с КТ и без него) даст больше информации, чем зачастую плохо установленный и непродуктивный дренаж.

Вопросы дренирования после неотложной резекции перфорированной сигмы без первичного анастомоза или с оным должны быть рассмотрены вместе. Резон к дренированию может быть двоякий – лечебный (помочь в лечении сопутствующей внутрибрюшной инфекции) или профилактический (предотвратить скопление жидкости или контролировать несостоятельность линии шва соутя, либо ректальной культы). Большинство хирургов в этой ситуации не дренируют брюшную полость рутинно [11, 14]. Тема дренирования после левосторонней гемиколэктомии с анастомозом или без него обсуждается на протяжении 30 лет. Пропоненты заявляют, что дренаж предотвращает реоперацию при несостоятельности швов. Критики утверждают, что сам дренаж провоцирует несостоятельность. Трудно определить достоверность данных тех исследований, в которые ряд авторов включали неотложных и плановых пациентов, с дренажом и без него. Результаты исследований показали отсутствие разницы в послеоперационных осложнениях при дренировании и без него, но некоторые авторы сообщили о высокой частоте раневой инфекции при дренировании [11, 19]. Они говорят о небольших преимуществах отказа от дренирования в отношении своевременной диагностики несостоятельности швов. Это подтверждает мета-анализ В. Urbach et al., (2009) которые заключили, что «какая-то значительная польза от рутинного дренирования при кишечных или ректальных анастомозах в плане уменьшения частоты несостоятельности или других осложнений отсутствует». Эти же авторы сообщили, что «из 20 наблюдавшихся ими случаев несостоятельности швов, среди всех 4 исследований, которые имели место у больных с дренажом, только в 1 случае (5%), гной или кишечное содержимое действительно появились через дренаж». Даже чрезмерно осторожные авторы заключают, что «недостаточно данных, показывающих, что рутинное дренирование при колоректальных анастомозах предотвращает анастомотические или другие осложнения».

Хирург решается на дренаж в данных ситуациях по следующим соображениям:

1. Борьба с резидуальной или профилактика рецидивной интраабдоминальной инфекции путем удаления экссудата или дренирования околокишечного абсцесса, обнаруженного или уже дренированного по ходу операции.

Тщетность такого дренирования в плане достижения поставленной цели уже обсуждалась в разделе острого аппендицита.

2. Дренирование зоны будущей возможной несостоятельности анастомоза.

Однако, высокий риск, склонность соустыя к дегерметизации – обстоятельства, не подходящие для наложения анастомоза в экстренной ситуации. Кроме того, дренирование не помогает в случае истечения, не говоря о ложном чувстве безопасности при отсутствии выделений по дренажу.

Нет сравнительных исследований дренирований и не дренирований при местном перитоните, так как тщетность дренирования в этой ситуации установлена много лет тому назад знатоками хирургической инфекции. Современный взгляд, представленный Обществом Хирургической Инфекции, сформулирован так: «Невозможно дренировать брюшную полость при распространенном перитоните. Поэтому использование дренажа у этих больных не показано, кроме случаев, когда дренаж используют для послеоперационного промывания, когда дренаж располагают в полости хорошо ограниченного абсцесса и когда дренаж используют для формирования управляемого свища».

Доказано, что практически все внутрибрюшные дренажи забиваются фибрином и окружающими тканями в течении 24–48 часов и по сути дренируют сами себя. Спустя сутки вокруг дренажей образуются сращения, и их основная функция утрачивается, а введение через них антибиотиков в брюшную полость превращается в иллюзию, так как введение осуществляется в замкнутую полость. Надежное функционирование дренажей может достигаться при условии их постоянного функционирования, то есть, как это выполняется при брюшном диализе. Конечно, такие крайние точки зрения отнюдь не означают, что нужно отказаться от использования дренажей в лечении перитонита. Просто они должны устанавливаться по строгим показаниям. Единственное показание к использованию дренажа при разлитом перитоните – контроль за неконтролируемым (неудаляемым) источником инфекции, как несостоятельность дуоденальной культи или эзофагогастроанастомоза. Оправдано скептическое отношение к выражениям «хорошо отграниченный абсцесс» или «сформированный абсцесс», как показанию к установке перитонеального дренажа. Такие абсцессы накапливают гной и представляют из себя часть распространенного перитонита. После опорожнения их следует лечить, как часть инфицированной брюшной полости, в ряду других перитонеальных мероприятий

и антибиотикотерапии. Безусловно, в настоящее время, отошёл в прошлое перитонеальный лаваж.

Таким образом, несмотря на накопленный нами опыт, мы не можем однозначно ответить на вопрос о необходимости дренирования брюшной полости при перитоните. Поэтому всех, имеющих такой опыт, приглашаем к обсуждению этого вопроса.

#### Литература

1. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н. Хирургическое лечение инфекционных осложнений поврежденной груди и живота. – СПб: «Logos», 1997. – 224 с.
2. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит, актуальная проблема абдоминальной хирургии // Воен.-мед. журн. – 1998. – № 9. – С. 25–29.
3. Гельфанд Б.Р., Филимонов, М.И., Бурневич, С.З. Абдоминальный сепсис // Рус. мед. журн. – 1998. – № 6. – С. 697–706.
4. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпникова С.А. Руководство: Хирургическая инфекция. СПб.: «Эскулап», 2003. – 864 с.
5. Каншин Н.Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоятельностью кишечных швов-М.:ПРОФИЛЬ, 2004. – 64с.
6. Лыткин М.И., Попов Ю.А. Неоперативная санация гнойно-септических очагов // Вест.хир. – 1987 – № 2. – С. 3–8.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы // Вест. хир. – 1990. – № 6.- С. 3–8.
8. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 58–62.
9. Ханевич М.Д., Бардаков В.Н., Зубрицкий В.Ф. Послеоперационная интраабдоминальная инфекция в неотложной хирургии СПб.: «Аграф+». – 2009. – 288 с.
10. Харкевич Н.Г., Петухов В.И., Исаченко Т.Н., Яговдик Т.И. Послеоперационный перитонит как причина смерти // Новости хир. – 1998. – № 2. – 116 с.
11. Petrowsky P., Demartines N., Rousson V. et al. (2004) Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 204:1074-1085.
12. Lewis R.T., Goodall R.G., Marien B. et al. (1990) Simple elective cholecystectomy: to drain or not. *Am J Surg* 159:241-245.
13. Askew J. (2006) Survey of the current surgical treatment of gallstones in Queensland. *Aust N Z J Surg* 76:536.
14. Nursal T.Z., Yildirim S., Tarim A. et al. (2003) Effect of drainage on postoperative nausea, vomiting, and pain after. *Langenbecks Arch Surg* 388:95-100.
15. Dominguez E.P., Giammar D., Baumert J. et al. (2006) Prospective study of bile leaks after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am Surg* 72:265-268.
16. Lee Y.J., Leung K.L., Lai P.BS et al. (2001) Selection of patients for laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 88:133-136.
17. Urbach D.R., Kennedy E.D., Cohen M.M. (1999) Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 229:174-180.
18. Jesus E.C., Karliczek A., Matos D. et al. (2004) Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 18(4):CD002100.
19. Rotstein O.D., Meakins J.L. (1999) Diagnostic and therapeutic challenges of intra-abdominal infections. *World J Surg* 14:159-166.
20. Broome A.E., Hansson L.C., Tyger J.F. (1983) Efficiency of various types drainage of the peritoneal cavity-an experimental study in man. *Acta Chir Scand* 149:53-55.

#### Контактная информация

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

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕВРИЗМЫ СИНУСА ВАЛЬСАЛЬВЫ

Назыров Ф.Г., Абролов Х.К., Назырова Л.А., Алимов А.Б., Муродов У.А., Мирсаидов М.М.

УДК: 616.132.11-007.64-089

Отделение хирургии врожденных пороков сердца.  
Республиканский Специализированный Центр Хирургии  
им.акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан.

### Резюме

Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы (РАСВ) является относительно распространенным заболеванием у пациентов азиатской популяции, хотя в западной популяции встречается значительно реже, однако скорость развития фатальных осложнений при данном пороке обуславливает его актуальность в современной кардиохирургии. В нашем исследовании ретроспективно проанализирован опыт 55 оперированных больных с РАСВ в Республиканском Специализированном Центре Хирургии (РСЦХ) им. акад. В.Вахидова за последний более чем 20 летний период.

Из 55 пациентов выжили 50 (90,9%) пациентов. Структура летальности представлена следующими показателями: двое больных умерли от острой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде; один пациент умер от полиорганной недостаточности органа вызванной низким сердечным выбросом и развитием почечной недостаточности; один пациент умер от ретунтирования ДМЖП; один больной умер на 8-е сутки после операции от острой коронарной недостаточности после замены аортального клапана осложнившимся тромбозом болей.

**Ключевые слова:** аневризма синуса Вальсальвы, хирургическое вмешательство, протезирование аортального клапана и корня аорты, операция Бенталл де Боно, операция Дэвид-2, операция Wolf.

### Введение

Синус Вальсальвы – это анатомическая структура, располагающаяся между фиброзным кольцом аортального клапана и синотубулярным хребтом. Аневризматическое расширение с разрывом синуса Вальсальвы было впервые описано в 1939 году Норе [1]. Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы (РАСВ) чаще встречается у азиатов [2–3]. Не скорректированные внутрисердечные шунты как разрыв АСВ довольно часто сочетаются с другими ВПС, что вызывает более быстрое ухудшения сердечной функции. В нашем исследовании мы ретроспективно проанализировали 55 больных, оперированных по поводу АСВ в РСЦХ им.акад. В.Вахидова в течение последних 20 лет.

### Материал и методы

В отделении хирургии врожденных пороков сердца РСЦХ им. акад. В. Вахидова за период с января 1988 по январь 2012 гг. наблюдалось 65 больных, из них оперировано 55 больных с диагнозом: «Аневризма синуса Вальсальвы». Возраст больных колебался от 5 до 50 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Всем больным, поступавшим в отделения, проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее изучение субъективных (выяснение жалоб, сбор анамнеза) и объективных данных (физикальное обследование, методы лабораторно-инструментальной диагностики).

### THE IMMEDIATE RESULTS OF SURGICAL REPAIR OF SINUS OF VALSALVA ANEURYSM

Nazyrov FG, Abrolov HK, Nazyrova LA, Alimov AB, Murodov WA, Mirsaidov MM

Структура жалоб больных представлена на диаграмме 1 следующими данными: одышка при физической нагрузке 46 (83,64%), сердцебиение 51 (92,73%), быстрая утомляемость, слабость 54 (98,18%), перебои в работе сердца 14 (25,45%).

При физикальном обследовании обращали внимание на аускультативную картину и диастолическое давление как косвенный показатель функционального состояния аортального клапана, а также аускультативных признаков ДМЖП: систоло-диастолический шум 22 (40,00%), систолический шум в III–IV м/р у 31 (56,36%), диастолический шум на аорте и в точке Боткина-Эрба – у 25 (45,45%), усиление (акцент) II тона над ЛА у 28 (50,91%). У 23 пациента (41,82%) диастолическое артериальное давление было ниже 50 мм рт. ст. Спектр аускультативных проявлений порока и его сочетаний представлен на диаграмме 2.

До операции большинство пациентов соответствовало II–III ФК по NYHA, а их распределение приведено в таблице 2.

Предоперационная рентгенография грудной клетки выявила кардиомегалию, кардиоторакальный индекс составил от 0,39 до 0,73 (в среднем  $0,57 \pm 0,08$ ), гиперволемию в малом круге кровообращения имела место у 43 (78,18%) больных, выбухание легочного ствола у 38 (69,0%) а расширение восходящей аорты у 7 (12,72%) больных.

Предоперационно, диастолическое давление ниже (< 50 мм рт.ст.) выявлено у 23 (41,82%) больных и ранжи-

Табл. 1. Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст (лет)					Всего n (%)
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	
Мужчины	2	11	12	6	3	34 (61,81%)
Женщины	2	9	6	3	1	21 (38,18%)
Итого n(%)	4 (7,27%)	20 (36,36%)	18 (32,72%)	9 (16,36%)	4 (7,27%)	55 (100%)

ровало от 0 до 90 мм рт.ст. (в среднем  $49 \pm 24$  мм рт.ст.). Предоперационная эхокардиографическая диагностика больных с АСВ выявила разрыв аневризмы синуса Вальсальвы у 31 (56,36%) пациентов. Ангиокардиографическое подтверждение порока было выполнено у 34 (61,82%) пациентов. У 13 из 35 пациентов (37,14%) в дооперационном периоде эхокардиографически был выявлен дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП).

Всем больным производилась «открытая» коррекция порока сердца в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии с гипотермией. Время искусственного кровообращения варьировало от 30 до 500 мин., (в среднем  $97 \pm 72$  мин.), использовалась умеренная гипотермия от  $21,0^\circ$  до  $35,4^\circ$  С, (в среднем  $30,0 \pm 3,4^\circ$  С). Время окклюзия аорты составило от 22 до 336 мин., (в среднем  $72,87 \pm 54,86$  мин.), Визуализация РАСВ осуществлялась через атриотомный доступ или выходной тракт правого желудочка (ВТПЖ). Интраоперационно, морфологически РАСВ был представлен преимущественным вовлечением правого коронарного синуса (см. таблицу 3).

В случаях интактного аортального клапана и РАСВ большого размера выполнялась селективная антеградная кардиopleгия: фармакоологовая антеградная кардиopleгия (n = 50) или с применением кустидиола (n = 5). Интраоперационные наблюдения морфологических разновидностей АСВ и РАСВ с указанием направления и их разрыва представлены в таблице 4.

При ушивании РАСВ производилось прошивание аневризмы у ее основания с формированием дубликатуры. При наличии ДМЖП, ушивание РАСВ по вышеописанной методике дополнялось усилением этой области за счет синтетической заплатки, которой осуществлялась пластика ДМЖП. Инфекционный эндокардит отмечен у 5 больных с разрывом в правый желудочек, но вегетации на аортальном клапане были обнаружены лишь у одного пациента. Морфологически интраоперационное расположение ДМЖП и его топика представлены в таблице 5. Одномоментная коррекция РАСВ с закрытием ДМЖП и протезированием аортального клапана было произведено у двух пациентов.

Хирургическое вмешательство на аортальном клапане и корне аорты произведено у 22 больных. Из 22 в 12 случаях была выполнена пластика аортального клапана: Niastomi 2 (16,67%), Spenser 1 (8,33%) и Trussler 9 (75,00%) пациентов. Протезирование аортального клапана выполнено у 5 (9,09%) пациентов. В совокупности аневризмы синуса Вальсальвы с вовлечением всех трех синусов отмечены в 5 (9,09%) случаях и этиологически были

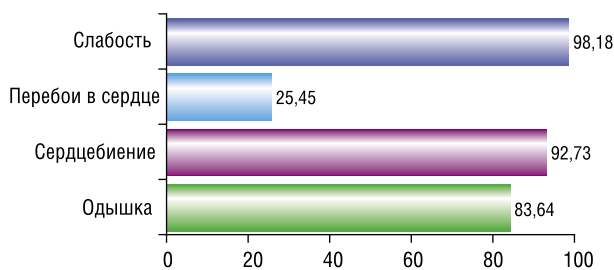


Диаграмма 1. Предоперационные жалобы пациентов

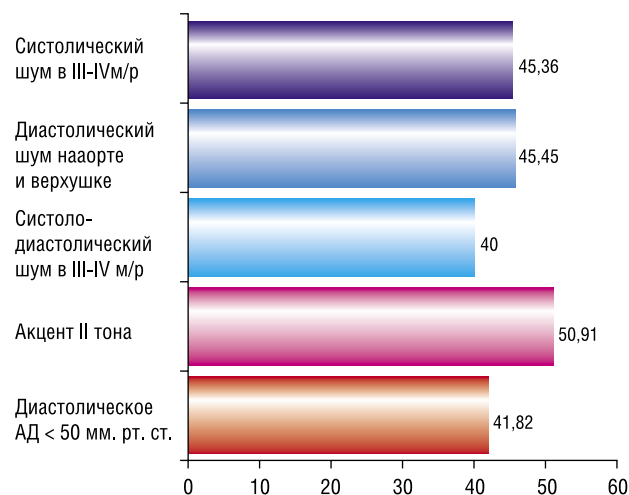


Диаграмма 2. Аускультативные проявления в исследуемой группе

Табл. 2. Дооперационное распределение больных по функциональным классам NYHA

Функциональный класс	n	%
ФК I	0	0,00%
ФК II	20	36,36%
ФК III	33	60,00%
ФК IV	2	3,64%
Всего	55	100

Табл. 3. Частота вовлеченности синусов аорты в разрыв

Вовлеченный синус	n	%
Правый коронарный синус	43	78,18%
Некоронарный синус	5	9,09%
Левый коронарный синус	2	3,64%
Все три синуса	5	9,09%
Всего:	55	100%



обусловлены синдромом Марфана и дегенеративными процессами. Во всех 5 случаях было произведено протезирование корня аорты с применением кардиоплегии раствором кустадиола. Из 5 случаев генерализованной формы связанной с расширением аортального корня в 2 случаях была выполнена процедура Бенталл де Боно с клапаносодержащим кондуитом St. Jude Master Series (St. Jude Medical, St. Paul, MN), в 2 случаях операция Дэвид-2 бесклапанным кондуитом, и в 1 случае была выполнена операция Wolf у 11-летнего пациента с синдромом Марфана и аневризмой некоронарного синуса с аортальной регургитацией. Спектр хирургических вмешательств, выполненный у пациентов, представлен в таблице 6.

Случаев прорыва АСВ в перикард в нашем исследовании не отмечалось. У одного пациента имел место разрыв АСВ в легочный ствол и еще у одного пациента в левое предсердие.

Сочетанные пороки сердца при АСВ были представлены следующими нозологиями: стеноз ВТПЖ (n = 6), митральная регургитация (n = 1), дефект межпредсердной перегородки (n = 1), открытое овальное отверстие (n = 3), открытый артериальный проток (n = 1). Все сопутствующие пороки корригировались одномоментно. Коррекция РАСВ производилась через атриотомный доступ. Аортотомия была выполнена у 22 больных, из них: у 5 пациентов произведено протезирование аортального клапана, у 5 больных – протезирование корня аорты и у 12 пациентов выполнены различные пластические вмешательства на аортальном клапане.

У всех пациентов, которым производилось протезирование аортального клапана, были имплантированы механические протезы в том числе: в 2 случаях St. Jude Medical – Master Series (St. Jude Medical, Сент-Пол, Миннесота), в 3 случаях АДМ Мединж (Мединж, Россия).

## Результаты

Пятьдесят пациентов выжили после произведенных операций. Успешная коррекция порока позволила достигнуть беспрецедентного восстановления соматического состояния больных в течение госпитального периода. Сравнительная динамика изменений функционального класса больных представлена в таблице 7.

Послеоперационное пребывание в стационаре составило от 9 до 36 дней (в среднем  $22,58 \pm 7,1$  дней). Изменение конечно-диастолического индекса для каждого пациента показано на рисунке 2. Из 55 пациентов все больные пережили 30-дневный послеоперационный период. Госпитальная летальность составила 5 (9,09%) случаев и была представлена следующими: 2 больных умерли от острой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, 1 пациент умер от полиорганной недостаточности, обусловленной низким сердечным выбросом, 1 пациент умер от рещунтирования ДМЖП, 1 пациент с протезированным аортальным клапаном умер на 8-й день после операции от острой коронарной

Табл. 4. Направление и совмещенная камера сердца по отношению РАСВ / АСВ

Камера сердца	РАСВ	АСВ
Правый желудочек	32 (58,18%)	15 (27,27%)
Правое предсердие	1 (1,81%)	5 (9,09%)
Легочный ствол	1 (1,81%)	–
Левое предсердие	1 (1,81%)	–
Всего:	35 (63,64%)	20 (36,36%)

Табл. 5. Локализация и топика сочетанных ДМЖП

Расположение ДМЖП	n	%
Подаортальный	18	32,73%
Подлегочный	13	23,64%
Подартериальный	5	9,09%
Всего ДМЖП по отношению Р/АСВ:	36	65,45%

Табл. 6. Совокупность хирургических вмешательств произведенных у больных с АСВ

<b>Ликвидация разрыва аневризмы синуса Вальсальвы (РАСВ)</b>	<b>35</b>	<b>63,63%</b>
РАСВ ушивание	33	60,0%
РАСВ пластика	2	3,63%
<b>Ликвидация дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП)</b>	<b>37</b>	<b>67,27%</b>
Ушивание ДМЖП	15	27,27%
Пластика ДМЖП	22	40,0%
<b>Протезирование аортального клапана</b>	<b>5</b>	<b>9,09%</b>
<b>Протезирование восходящей аорты</b>	<b>5</b>	<b>9,09%</b>
Операция Бентал де Боно	2	3,63%
Операция Дэвид2	2	3,63%
Операция Вольфа	1	1,81%
<b>Пластика АК / совокупности</b>	<b>12</b>	<b>21,82%</b>
Пластика аортального клапана по Trussler	9	16,36%
Пластика аортального клапана по Spenser	1	1,81%
Пластика аортального клапана по Hisatomi	2	3,63%
<b>Прочие хирургические вмешательства, выполненные одномоментно</b>	<b>12</b>	<b>21,82%</b>
Инфундибулярная резекция выходного тракта правого желудочка	6	10,9%
Ушивание открытого овального окна	3	5,45%
Ушивание дефекта межпредсердной перегородки	1	1,81%
Пластика митрального клапана	1	1,81%
Перевязка открытого артериального протока	1	1,81%

недостаточности, обусловленной антикоагулянтным осложнением.

Эффективность проведенных оперативных вмешательств оценивали с помощью эхокардиографии. До- и послеоперационные показатели конечно диастолического объема левого желудочка с целью объективности были проиндексированы и составили до операции от 42,48 до 289,61, в среднем – 128,73 мл/м<sup>2</sup>. Индексированный показатель КДО представлен на диаграмме (рис. 1).

В послеоперационном периоде этот же показатель ранжировал от 39,96 до 267,27, в среднем – 90,88 мл/м<sup>2</sup>. Таким образом, если рассматривать КДИ как косвенный показатель, характеризующий адекватность ликвидации внутрисердечного шунта и недостаточности аортального клапана, то снижение показателя имевшее место в госпитальном периоде с  $128,73 \pm 55,23$  до  $90,88 \pm 46,7$  мл/м<sup>2</sup> свидетельствует об адекватной коррекции, а исходя из скорости данной динамики можно полагать, что в отдаленном периоде он снизится еще больше и приблизится к нормальному значению.

Из всех 50 выживших больных на момент выписки лишь у 2 (4%) отмечалось наличие регургитации на АК до I степени, у остальных 48 (96%) больных аортальный клапан был компетентен, без регургитации.

### Обсуждение

Заинтересованность аортального клапана и его некомпетентность довольно часто осложняют естественное течение РАСВ и способны влиять на ее прогноз. По данным различных авторов, сочетание РАСВ с недостаточностью аортального клапана составляет 25–45% [4–8]. Сочетанный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) встречается в 60–92% пациентов и является предрасполагающим фактором для развития недостаточности аортального клапана [4, 5, 9]. Следует отметить, что в современной литературе именно недостаточности аортального клапана придается особо важное значение как фактора, ускоряющего декомпенсацию больных, и основной причины расширения объема оперативного вмешательства от изолированной пластики или протезирования аортального клапана до комплексного протезирования корня аорты в различных модификациях. Согласно данным литературы в причине формирования недостаточности аортального клапана залегает несколько механизмов, причем роль каждого индивидуальна. Так по данным некоторых авторов [5, 10] в случае изолированного РАСВ или в случае АСВ в сочетании с ДМЖП действует эффект Вентури (Ventury) (рис. 2) – суть которого в присасывающем действии струи шунтирующего потока через дефект синуса Вальсальвы или ДМЖП, который в свою очередь приводит к тракции створки АК и ее дилатации с последующим пролапсом. [4].

Однако до 1961 года оставался открытым вопрос относительно механизма развития недостаточности аортального клапана при АСВ без разрыва и ДМЖП. Установить причину НАК смогли Seymour B.L. и Rose E.L., согласно их наблюдениям при формировании АСВ происходит дисбаланс в геометрических соотношениях синуса Вальсальвы, который приводит к снижению «гасящего» эффекта структуры аортального клапана гидродинамического удара диастолического потока в момент закрытия аортального клапана, более того, в силу выбухания стенки аортального синуса и неравномерности давящих сил диастолического давления это приводит к радиальной тракции стенки пораженного синуса и, как следствие,

Табл. 7. До – и послеоперационное распределение больных с Р/АСВ по ФК (НУНА)

ФК НУНА	До операции	После операции
I	0 (0,0%)	44 (88,00%)
II	20 (36,36%)	6 (12,00%)
III	33 (60,00%)	0 (00,00%)
IV	2 (3,64%)	0 (00,00%)
Всего (оперированные и выжившие):	55 (100%)	50 (100%)

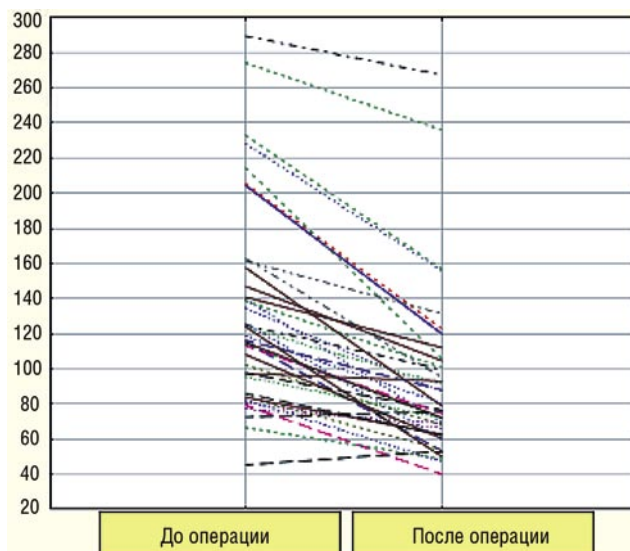


Рис. 1. Динамика КДИ в госпитальном периоде

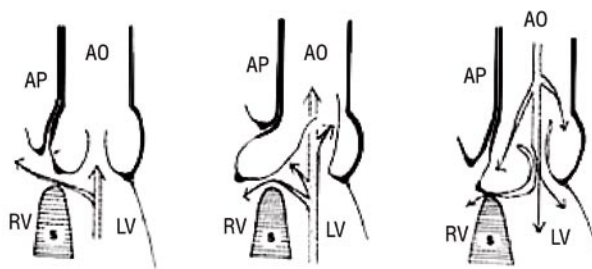


Рис. 2. Механизм эффекта Вентури

приводит к нарушению коаптации створок аортального клапана (рис. 3).

При синдроме Марфана, когда имеет место диффузная слабость тканей и расширение корня аорты, механизм НАК несколько иной. Так в 1994 году Kunzelman с соавторами опубликовали важную работу с описанием анатомии корня аорты и соотношения в нем аортального клапана [11]. Важной находкой явилось то, что диаметр корня аорты на уровне середины синусов рассматривался как 100%, а диаметр на уровне синусного гребня составил 81% от этого размера и диаметр нормального основания корня аорты составил 97% от первого показателя. Иными словами, диаметр синотубулярного гребня составляет

приблизительно 85% от диаметра аортального кольца в основании корня. Этот количественный анализ анатомии корня аорты подтверждает теорию Да Винчи о вихревых потоках, созданных синотубулярным гребнем [12]. Завихряющиеся потоки жидкости, возникающие между краями створок клапана и стенкой аорты, создают два эффекта (Рис. 4).

1. В фазу открытия эти потоки предотвращают контакт лепестков клапана со стенкой аорты.
2. В фазу закрытия потоки инициируют закрытие створок.

Таким образом, при наличии АСВ даже без ДЖМП мы имеем асимметричную деформацию корня аорты на уровне синусов Вальсальвы и дисбаланс между синотубулярным гребнем и кольцом у основания корня в связи с аневризматическим расширением одного или более синусов аорты. Вышеуказанный дисбаланс приводит к неоднородному распределению гидродинамической нагрузки на аортальный клапан в связи с изменениями его геометрии, которое в результате уменьшения «гасящего» эффекта в структуре аортального клапана на фоне повреждающего гидродинамического воздействия приводит к быстро прогрессирующей недостаточности аортального клапана.

Наиболее яркий пример этого мы можем наблюдать в случае аневризматического расширения нескольких синусов Вальсальвы при синдроме Марфана и ему подобных состояниях, которые приводят во-первых к дилатации створок вследствие постоянных гидродинамических воздействий, а во вторых к дисбалансу в пропорциях геометрии корня аорты, которые в свою очередь извращают эти потоки и лишают аортальный клапан вышеперечисленных защитных эффектов, обусловленных этими потоками. Продолжительный контакт створок АК со стенкой аорты вкупе с турбулентными потоками, генерируемыми недостаточностью аортального клапана, приводят к фиброзно-дегенеративным изменениям в створках и ограничению подвижности последних. Так как клинические проявления и хирургическое лечение при АСВ весьма различны и в случаях без разрыва последнего могут варьировать от легкого растяжения одного синуса аорты до обширной деформации синуса по типу ветрового конуса (wind-sock), а также вовлечением всех синусов Вальсальвы с деформацией корня аорты [13], мы считаем активное хирургическое вмешательство оправданным даже в случаях без разрыва АСВ, поскольку с течением времени вышеуказанные изменения так или иначе приведут к недостаточности аортального клапана.

В нашем исследовании ушивание РАСВ производилось чаще, чем пластика, но это имеет свое объяснение. Во-первых, во время операции невозможно разграничить здоровые ткани от измененных. Мы считаем, что избыток ткани в этой области может быть использован в качестве дубликатуры для закрытия дефекта РАСВ. Во-вторых, при наличии ДМЖП синтетическая заплатка может быть

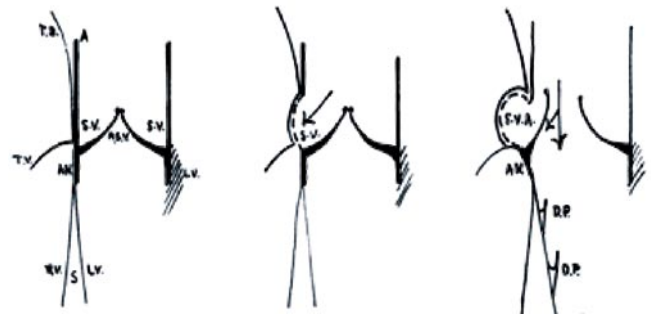
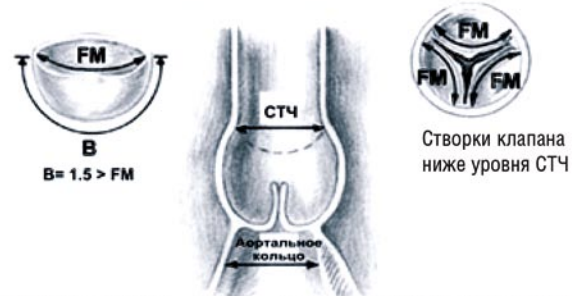


Рис. 3. Механизм развития недостаточности аортального клапана описанный Seymour B.L. и Rose E.L. в 1961 г.

#### ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СТРУКТУР КЛАПАНА



АОРТАЛЬНОЕ КОЛЬЦО = 15-20% > СИНОТУБУЛЯРНОЙ ЧАСТИ АОРТЫ  
ЗАКРЫТИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЭТОМ ПОТОКИ



Рис. 4. Гидродинамический механизм описанный Kanzelmaп в 1994 г.

использована для одномоментного дополнительного усиления этой области. Однако мы согласны с большинством экспертов, что независимо от выбранного способа закрытия (ушивание или пластика) РАСВ, хирург должен принимать во внимание функциональную геометрию аортального клапана и всячески избегать ее деформации.

В нашем исследовании в ряде случаев было проведено протезирование аортального клапана механическим протезом. В каждом случае вопрос о способе восстановления аортального клапана рассматривался индивидуально, однако в некоторых случаях длительное воздействие гемодинамической нагрузки и повреждающих факторов и механизмов, перечисленных выше, приводили к выраженным дегенеративным изменениям со стороны аортального клапана, что в свою очередь исключало адекватную коррекцию клапаносохраняющими методами и приводило к необходимости протез-

зирования аортального клапана. Также немаловажным является тот факт, что необходимо избегать нарушения предоперационной систолической дисфункции сердца, которая сама по себе снижает сердечную толерантность к послеоперационной гемодинамической адаптации даже после адекватно коррегированной аортальной недостаточности. Следует отметить, что по мере увеличения опыта хирургического лечения аортального клапана и своевременного обращения больных за медицинской помощью это позволит избежать протезирования клапана с присущими этому методам недостатками [14].

### Заключение

Сроки проведения операции играют важную роль у этой категории больных. Функция аортального клапана должна быть тщательно изучена до операции и в интраоперационном периоде, необходимость его реконструкции должна рассматриваться комплексно и с учетом анатомии корня аорты и прилегающих структур.

Хирургическое лечение демонстрирует хороший непосредственный результат у этой категории больных с относительно высокой степенью риска естественного течения заболевания.

### Литература

1. Hope J, ed. A Treatise on the diseases of the heart and great vessels, 3rd ed. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1939: 466–71.
2. Chu S.H., Hung C.R., How S.S., et al. Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in oriental patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:288–98.
3. Kirklin J.W. Congenital aneurysm of the sinus of Valsalva. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, eds. *Cardiac surgery: 2nd ed.* Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone Inc., 1993:825–39.
4. Chu S.H., Hung C.R., How S.S., Chang H., Wang S.S., Tsai C.H., Liu C.S., Tseng C.D., Tseng Y.Z., Lee Y.T., Lien W.P., Lue H.C., Lin T.Y. Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in Oriental patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:288–98.
5. van Son J.A., Danielson G.K., Schaff H.V., Orszulak T.A., Edwards W.D., Seward J.B. Long-term outcome of surgical repair of ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Circulation* 1994;90:1120–9.
6. Choudhary SK, Bhan A, Sharma R, Airan B, Kumar AS, Venugopal P. Sinus of Valsalva aneurysms: 20 years' experience. *J Card Surg* 1997;12:300–8.
7. Au W.K., Chiu S.W., Mok C.K., Lee W.T., Cheung D., He G.W. Repair of ruptured sinus of Valsalva aneurysm: determinants of long-term survival. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1604–10.
8. Kirali K., Guler M., Daglar B., Yakut N., Mansuroglu D., Balkanay M., Berki T., Gurbuz A., Isik O., Yakut C. Surgical repair in ruptured congenital sinus of Valsalva aneurysms: a 13-year experience. *J Heart Valve Dis* 1999;8:424–9.
9. Azakie A., David T.E., Peniston C.M., Rao V., Williams W.G. Ruptured sinus of Valsalva aneurysm: early recurrence and fate of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1466–70. (discussion p. 1470–1).
10. Tatsuno K., Konno S., Ando M., Sakakibara S. Pathogenetic mechanisms of prolapsing aortic valve and aortic regurgitation associated with ventricular septal defect. Anatomical, angiographic, and surgical considerations. *Circulation* 1973;48:1028–37.
11. Kunzelman K.S., Grande J., David T.E., Cochran R.P., Verrier E. Aortic root and valve relationships: Impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:162–170.
12. Leonardo da Vinci. The blood flow through the aorta (about 1513), brown ink on paper, The Royal Collection 2009, Her Majesty Queen Elizabeth II, RL 19082r.
13. W. Steves Ring. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: aortic aneurysm, sinus of valsalva aneurysm, and aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2000;69:147–163.
14. Chao Dong, Qing-Y.u Wu and Yue Tang. Ruptured sinus of valsalva aneurysm: a Beijing experience. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1621–1624.

### Контактная информация

100115, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фархад, д. 10

## БИМАММАРОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ ДИФFUЗНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Чвоков А.В.<sup>1</sup>, Шиленко П.А.<sup>1</sup>, Молочков А.В.<sup>1</sup>, Сидоров Р.В.<sup>2</sup>, Жбанов И.В.<sup>1</sup>

УДК: 616.379-008.64:616.12-005.4:616.132.2-089

<sup>1</sup> Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, Москва

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

### Резюме

Изучена безопасность использования двух внутренних грудных артерий для реваскуляризации миокарда, как одного из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца у больных, не имеющих сахарного диабета в качестве сопутствующего заболевания. Результаты показывают, что использование двух внутренних грудных артерий для реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с диффузным характером поражения коронарных артерий, страдающих сахарным диабетом, не увеличивает риск развития угрожающих жизни периперационных осложнений. Бимаммарокоронарное шунтирование сопровождается достоверно меньшей частотой развития периперационной острой сердечной недостаточности и нарушений ритма по сравнению со стандартным аортокоронарным шунтированием как при сахарном диабете, так и без него. Таким образом, сахарный диабет не следует рассматривать в качестве фактора риска бимаммарокоронарного шунтирования, которое является в настоящее время наиболее эффективным методом хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** диффузный коронароатеросклероз, бимаммарокоронарное шунтирование, сахарный диабет.

### CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH USING BILATERAL INTERNAL THORACIC ARTERIES BY DIFFUSIONS DEFEAT OF CORONARY ARTERIES AT SICK OF AN ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Chvokov A.V., Shilenko P.A., Molochkov A.V., Sidorov R.V., Zhbanov I.V.

In the presented research safety of use of two internal thoracic arteries for myocardial revascularization, as one of the most effective methods of treatment of an ischemic heart disease at patients of not having diabetes as accompanying disease is studied. Results of the presented research show that use of two internal thoracic arteries for myocardial revascularization at sick of an ischemic heart disease with diffusions defeat of coronary arteries, suffering a diabetes, doesn't increase risk of development menacing to life perioperation complications. Coronary artery bypass grafting with using bilateral internal thoracic arteries is accompanied by authentically smaller frequency of development perioperation sharp warm insufficiency and rhythm infringements in comparison with standard myocardial revascularization both at a diabetes, and without it. Thus, the diabetes shouldn't be considered as risk factor coronary artery bypass grafting with using bilateral internal thoracic arteries which is now the most effective method of surgical treatment of patients ischemic heart disease.

**Keywords:** diffusions defeat of coronary arteries, coronary artery bypass grafting with using bilateral internal thoracic arteries, diabetes mellitus.

В настоящее время известно, что одним из факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) является сахарный диабет (СД). У больных ИБС и СД нередко наблюдается мультифокальный атеросклероз, поражение коронарных артерий (КА) носит диффузный характер, что существенно осложняет выполнение хирургического вмешательства [2, 4, 5, 7]. Часто во время оперативного лечения у этой категории больных приходится выполнять эндартерэктомию (ЭАЭ) из КА, что влечет за собой опасность острой ишемии миокарда [3, 8, 9].

В настоящее время золотым стандартом прямой реваскуляризации миокарда является шунтирование КА с использованием внутренней грудной артерии (ВГА) [1, 6]. Применение двух ВГА обеспечивает наиболее эффективный и стойкий эффект операции.

Целью настоящего исследования явилось определение оптимальной тактики прямой реваскуляризации миокарда при диффузном поражении КА, а также оценка безопасности бимаммарокоронарного шунтирования (БиМКШ) у больных ИБС и СД.

### Материал и методы

Исследуемую группу составили 48 пациентов с сопутствующим СД, которым за период с 2005 по 2010 г. последовательно выполнили коронарное шунтирование

с использованием двух ВГА. Первую контрольную группу сформировали методом случайной выборки из 72 больных, также страдавших СД, которым для шунтирования КА использовали только одну ВГА в сочетании с венозными и артериальными кондуктами из лучевой артерии. Во вторую контрольную группу вошли 50 пациентов без СД, которым выполнили БиМКШ. Больные обеих контрольных групп были оперированы в тот же период времени, что и пациенты исследуемой группы.

Пациенты с сопутствующим СД, у которых для шунтирования КА использовали одну и две ВГА, не различались по возрасту и полу, исходному клиническому статусу, наличию сопутствующих заболеваний, характеру и степени поражения КА, состоянию сократительной функции ЛЖ, а также объему выполненной реваскуляризации миокарда. Больные, которым выполнили БиМКШ, не страдавшие СД, были достоверно моложе ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами исследуемой и первой контрольной групп. В этой группе пациентов достоверно реже ( $p < 0,05$ ) диагностировали атеросклеротическое поражение сосудов дуги аорты и диффузное поражение коронарных артерий (табл. 1).

У больных всех групп реваскуляризацию миокарда осуществляли в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии ( $n = 89$ ), на работающем сердце в

Табл. 1. Характеристики оперированных больных

Параметры	БиМКШ + СД (n-48)	МКШ + СД (n-72)	БиМКШ (n-50)
Возраст, лет	58,4 ± 8,7	60,1 ± 6,7	52,3 ± 6,97*
Женщины, %	20,8	29,2	12
Стенокардия III–IV класса ССС, %	91,7	88,8	82
Нестабильная стенокардия, %	8,3	8,4	10
Ожирение, %	18,8	26,4	6
Артериальная гипертензия, %	89,6	94,4	88
ХОБЛ, %	18,8	31,9	8
Атеросклероз ветвей дуги аорты, %	25	23,6	10*
ФИ, %	51,6 ± 8,1	49,4 ± 8,4	52,5 ± 6,7
КДО, мл	124,6 ± 37,1	133,5 ± 31,7	127,0 ± 32,9
Многососудистое поражение, %	87,5	84,7	80
Поражение ствола ЛКА, %	47,9	38,9	46
Диффузное поражение КА, %	37,5	34,7	16*
Объем реваскуляризации	3,2 ± 0,7	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,8

Примечание: \* – достоверность различия по сравнению со второй контрольной группой  $p < 0,05$ .

условиях параллельного ИК (n- 31) и без использования ИК (n- 50). Операции без ИК и в условиях параллельного ИК выполняли в режиме системной нормотермии с использованием вакуумных стабилизационных систем Acrobat (компания «Guidant», США). При операциях на остановленном сердце применяли ФХК внеклеточным раствором «Консол» (компания «Биофарм-94», Россия). Выше перечисленные методы проведения операций использовали с одинаковой частотой в каждой группе.

При БиМКШ левую ВГА использовали для восстановления кровотока в передней нисходящей артерии (ПНА). Для шунтирования других КА применяли правую ВГА в сочетании с аутовенозными и аутоартериальными (лучевая артерия) трансплантатами. В контрольной группе больных с сопутствующим СД применяли только левую ВГА для шунтирования ПНА, другие КА шунтировали с помощью аутовенозных и аутоартериальных (лучевая артерия) кондуитов. Первоначально формировали дистальные, затем проксимальные анастомозы.

В исследуемой, первой и второй контрольных группах индекс реваскуляризации составил, соответственно,  $3,2 \pm 0,7$ ;  $3,3 \pm 0,8$  и  $3,4 \pm 0,8$ . Среднее количество коронарных артерий, шунтированных с использованием двух ВГА, составило  $2,4 \pm 0,5$  в исследуемой и  $2,4 \pm 0,6$  – во второй контрольной группах.

## Результаты исследования

В исследуемой и контрольной группах больных с сопутствующим СД достоверно чаще выполняли ЭАЭ из КА (25% в исследуемой группе и 26,4% в первой контрольной против 3% во второй контрольной группе,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

У больных с СД, которым выполнили операцию БиМКШ, частота развития интраоперационной ишемии миокарда со смещением сегмента ST более чем на 1 мм,

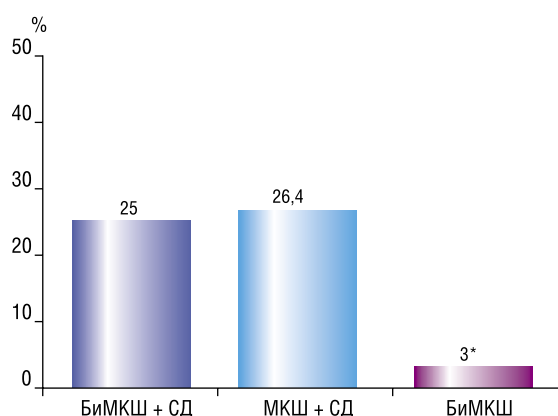


Рис. 1. Частота выполнения эндартерэктомии из коронарных артерий в исследуемой и контрольных группах.

\* – достоверность различия по сравнению со второй контрольной группой ( $p < 0,05$ )

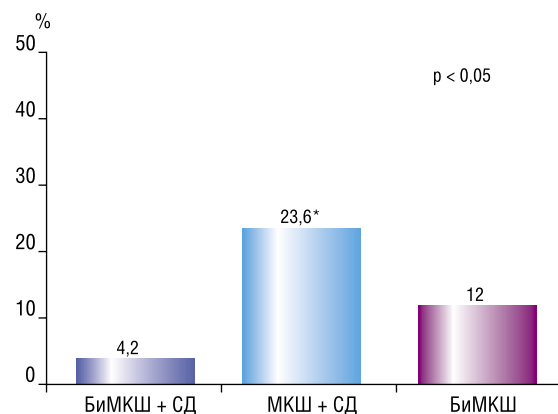
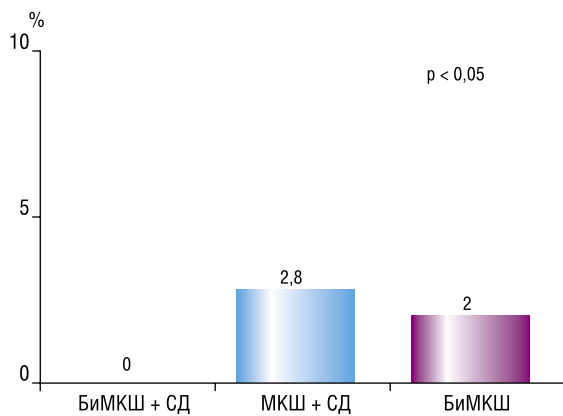


Рис. 2. Частота развития интраоперационной ишемии миокарда в исследуемой и контрольных группах

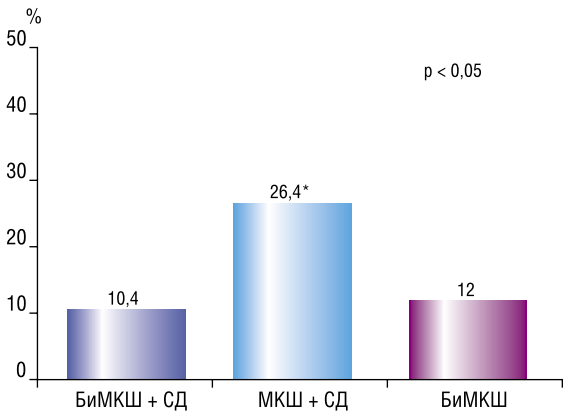
составила 4,2% (рис. 2). При использовании только одной ВГА у пациентов с СД этот показатель был значительно выше – 23,6%. Достоверных различий в частоте развития ишемии миокарда после выполнения основного этапа операции БиМКШ у больных с СД и без него мы не выявили.

Среди пациентов исследуемой группы такого осложнения как инфаркт миокарда в периоперационном периоде не наблюдалось. Обе контрольные группы по частоте случаев развития периоперационного инфаркта миокарда достоверно не различались – 2% в группе больных после БиМКШ, не страдающих СД, и 2,8% у больных диабетом, перенесших МКШ (рис. 3).

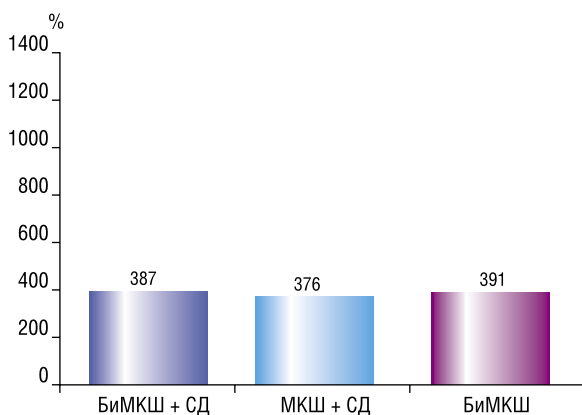
В раннем послеоперационном периоде в исследуемой и контрольной группах больных, перенесших БиМКШ, достоверно реже наблюдали пароксизмы фибрилляции предсердий, – соответственно, у 10,4% и 12% пациентов против 26,4% – в группе больных, у которых использовали только одну ВГА (рис. 4).



**Рис. 3.** Частота развития периоперационного инфаркта миокарда в исследуемой и контрольных группах



**Рис. 4.** Частота развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде у больных исследуемой и контрольных групп



**Рис. 5.** Послеоперационная кровопотеря в исследуемой и контрольных группах

Частота кровотечений, потребовавших рестернотомии, в исследуемой и контрольной группах достоверно не различалась (соответственно, 2,1%; 4,2%; 4,0%). Отсутствовали различия и в среднем объеме кровопотери в послеоперационном периоде (соответственно,  $386,9 \pm 274,6$  мл,  $376,5 \pm 257,9$  мл и  $390,6 \pm 301,1$  мл) (рис. 5).

### Заключение

Результаты представленного исследования показывают, что использование двух ВГА для шунтирования коронарных артерий у больных ИБС с СД не увеличивает риск хирургического вмешательства. Операция реваскуляризации миокарда у данной категории больных сопровождается более частым выполнением эндартерэктомий, что обусловлено диффузным атеросклерозом коронарных артерий с поражением их дистальных сегментов. Несмотря на это, применение двух внутренних грудных артерий для множественного коронарного шунтирования приводит к значительному снижению частоты развития периоперационной ишемии и инфаркта миокарда. Операция БиМКШ сопровождается меньшей частотой возникновения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде как у больных с СД, так и без него в сравнении с АКШ с традиционным использованием одной ВГА. Применение двух ВГА не влечет за собой увеличения послеоперационной кровопотери и количества рестернотомий по поводу послеоперационного кровотечения.

### Литература

1. Акчури Р.С. Использование правой ВГА в коронарной хирургии / Р.С. Акчури, А.А. Беляев, А.Л. Ширяев // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 1994; 4: 17–20.
2. Арбалинский А.В. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Арбалинский // Кардиология 2005; 11:60–64.
3. Зингерман Л.С. Коронарная эндартерэктомия при хронической коронарной недостаточности / Л.С. Зингерман, В.И. Пронин // Грудная хирургия – 1964. – № 1. – С. 97–102.
4. Оганов Р.Г. Нарушение углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца / Р.Г. Оганов, Т.А. Алиев – Баку, 1983.
5. Bhan A. Profile of Coronary Arterial Disease in Diabetic Patients Undergoing Coronary Arterial Bypass Grafting / A. Bhan, [et al.] // Int J Cardiol. – 1991; 31: 155–159.
6. Hirovani T. Effects of coronary artery bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. / T. Hirovani [et al.] // JACC. 1999; 34: 532–8.
7. Kannel W. Diabetes and cardiovascular risk factors. / W. Kannel // The Framingham study. Circulation. – 1979. -59. – P. 8–13.
8. Mickleborough L.L. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting / L.L. Mickleborough [et al.] // J. Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1250–1258.
9. Srinivasan A.K. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis / A.K. Srinivasan, A.D. Grayson, B.M. Fabri // Ann Thorac Surg. 2004; 78: 1604-9.

### Контактная информация

Чвоков Алексей Владимирович  
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2  
Тел.: +7 (926) 572-02-01  
e-mail: AmberLAG@yandex.ru

## ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ МАЛЛОРИ-ВЕЙССА

Фомин П.Д.<sup>1</sup>, Белый В.Я.<sup>2</sup>, Никишаев В.И.<sup>3</sup>, Задорожний А.М.<sup>3</sup>

УДК: 616.34-005.1-08-035

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украина, Киев

<sup>2</sup> Украинская военно-медицинская академия МО Украины, Украина, Киев

<sup>3</sup> Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Украина, Киев

### Резюме

Работа основана на результатах лечения 2127 пациентов с синдромом Маллори-Вейсса за период с 1979 по 2009 год. Разработана эндоскопическая классификация локализации разрывов слизистой по отношению к пищеводно-желудочному соединению в соответствии с сосудистыми зонами данной области. Доказана необходимость проведения миниинвазивных эндохирургических вмешательств на разрывах слизистой при эндоскопических стигматах F IIA, F IIB с целью снижения частоты рецидивов кровотечения. На основе проведенных исследований определен оптимальный объем лечебно-диагностической тактики при синдроме Маллори-Вейсса, применение которой улучшило результаты лечения.

**Ключевые слова:** синдром Маллори-Вейсса, пищеводно-желудочное соединение, миниинвазивные эндохирургические вмешательства, рецидив кровотечения.

### TREATMENT STRATEGY OF THE MALLORY-WEISS SYNDROME

Fomin P.D., Belyi V.Y., Nikishaev V.I., Zadorozhnyi A.M.

The work is based on the results of treatment of 2127 patients with Mallory-Weiss syndrome from 1979 to 2009. Endoscopic classification of mucous breaks localization against to the esophagogastric junction in accordance with vascular areas of this region was developed. The necessity of miniinvasive endosurgery interventions on the mucous membrane ruptures with endoscopic stigmas F IIA, F IIB to reduce bleeding recurrences. Based on our research identified the optimal amount of diagnostic and treatment tactics at Mallory-Weiss syndrome, using of which has improved the results of treatment.

**Keywords:** Mallory-Weiss syndrome, esophagogastric junction, miniinvasive endosurgery interventions, recurrent bleeding.

### Введение

Несмотря на высокую частоту синдрома Маллори-Вейсса (СМВ) в структуре причин желудочно-кишечных кровотечений (от 6,5% [1] до 16,8% [3,6]), одного мнения относительно причин его возникновения, лечебной тактики до сих пор не выбрано. В опубликованных работах приводятся противоречивые взгляды относительно объема лечебной тактики при СМВ, эффективности различных методов миниинвазивных эндохирургических вмешательств (МЭВ), показаний к хирургическому лечению.

Хотя за последние годы можно отметить существенное уменьшение количества оперативных вмешательств при СМВ, и все же, несмотря на возможности эндоскопических методов в достижении гемостаза и профилактики рецидивов кровотечения (РК), больных с данным заболеванием продолжают оперировать с хирургической активностью от 6,9% [2, 5] до 15,4% [4], с высокой послеоперационной летальностью (от 3,8% [4] до 24,3% [5]) и РК в послеоперационном периоде (11,8% [2] – 13,6% [5]).

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных с СМВ за счет усовершенствования лечебно-диагностической тактики.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 2127 больных с СМВ за период с 1979 по 2009 г. Все больные были разделены на три группы. Сформированные клинические группы соответствовали этапам внедрения и возможностям эндоскопических малоинвазивных технологий в диагностике и лечении больных с желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе и с СМВ.

В первой группе находились больные, при лечении которых эндоскопические методы использовались как основной диагностический метод (с 1979 по 1982 г. – 476 больных). После установления диагноза все они получали стандартную консервативную местную и общую терапию и, в случае ее безуспешности (продолжающееся кровотечение или его рецидив), подвергались операции – гастротомии с прошиванием разрывов слизистой. В случаях сочетания СМВ с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки дополнительно выполняли ваготомию с дренирующей желудок операцией и вмешательством на язве.

Во второй группе (с 1982 по 2003 г. – 1236 человек) были больные, у которых эндоскопическое исследование было дополнено различными методами МЭВ, как для остановки кровотечения, так и для профилактики его рецидива. Важным, на наш взгляд, было то обстоятельство, что различные методы применялись практически при всех вариантах разрывов слизистой, по мере их освоения и внедрения. Это послужило основой для всестороннего объективного анализа проблемных вопросов, оценки эффективности различных методов МЭВ к их применению в каждом конкретном случае.

В третьей (основной) клинической группе (с 2004 по 2009 г. – 415 человек), на основе детального анализа результатов лечения больных первых двух групп, была реализована дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. С целью изучения состояния слизистой дна, кардиального, верхней трети тела и антрального отделов желудка, гистологических форм гастритов и инфицирования *Helicobacter pylori* было проведено патогистологическое исследование у 70 больных с СМВ. В группу контроля были включены 60 амбулаторных пациентов, которым эндоскопию выполняли по поводу диспепсии.



Через 10–14 дней этим же пациентам с СМВ повторяли исследование для оценки заживления разрывов и состояния слизистой с повторным забором материала для морфологического исследования.

Эндоскопию выполняли эндоскопами «ЛОМО», «АСМИ», «Olympus», Fujinon с использованием системы Fujinon EPX-4400. Для остановки продолжающегося кровотечения, а так же для профилактики его рецидивов нами использовались аппликационные методы, эндоскопическая инъекционная терапия, термические методы (охлаждающая терапия, электрохирургические методы: электрокоагуляция тканей вокруг стигмат, монополярная электрокоагуляция с одновременной подачей 10% раствора NaCl через канал коагуляционного зонда без прижатия электрода к тканям, механическая тампонада кровоточащего сосуда электродом с проведением электрокоагуляции, биполярная электрокоагуляция, радиочастотная коагуляция, аргоноплазменная коагуляция, электрокоагуляция в сочетании с инъекционной терапией), а также клипирование.

Удельный вес больных с СМВ среди всех находившихся под нашим наблюдением больных с желудочно-кишечными кровотечениями колебался от 3,4 (1987 г.) до 11,6% (2009 г.). Большинство пациентов (84,3%) относились к трудоспособному возрасту – от 20 до 65 лет, значительно преобладали мужчины (84,7%).

Причинами, приведшими к развитию СМВ, в основном была рвота, вызванная употреблением алкоголя (67,8%), переданием (3,5%), употреблением недоброкачественных пищевых продуктов (1%). У 27,7% больных СМВ развился на фоне сопутствующих заболеваний. У 10,7% больных причинами возникновения внезапного повышения внутрижелудочного давления, что и повлекло развитие СМВ, были икота (54,2%), длительный непрерывный кашель (23,2%), гипертонический криз (16,4%), физическая нагрузка (6,2%).

## Результаты и их обсуждение

В I группе под нашим наблюдением находилось 476 больных. У 306 (64,3%) из них кровотечение на момент госпитализации остановилось, у 170 (35,7%) при эндоскопии выявлено продолжающееся кровотечение. Все больные получали однотипную консервативную терапию: парентеральное введение гемостатических препаратов, инфузионно-трансфузионную терапию, местное применение антацидов, средств, снижающих портальное давление. У 135 (79,4%) с продолжающимся кровотечением его удалось остановить. У 35 (20,6%) гемостатическая терапия эффекта не дала. У 14 (8,2%) возник РК. Эти 49 (10,3%) больных были оперированы. Во всех случаях выполнена гастротомия с прошиванием разрывов слизистой в кардиальном отделе желудка узловыми швами. Использовали нерассасывающийся шовный материал. В послеоперационном периоде развились осложнения: нагноение раны – у 12 (24,5%), левосторонний поддиафрагмальный абсцесс – у 1 (2%). РК возник у 1 (2%) больного.

У двух больных (с разрывами на передней стенке желудка) операции выполнены при эндоскопической ассистенции. С помощью эндоскопа были четко указаны места разрывов. Кровотечение было остановлено с помощью одиночных узловых швов с прошиванием всех слоев стенки желудка без вскрытия просвета. Перитонизация вторым рядом серозно-мышечных швов. С помощью эндоскопа была также проконтролирована надежность гемостаза. Эти больные выздоровели без осложнений.

Умерло 6 (12,2%) больных. Причины смерти: острая печеночная недостаточность – у 3, острый инфаркт миокарда – у 1, послеоперационная пневмония – у 2 больных.

У всех умерших больных были проведены гистологические исследования стенок пищевода и желудка в зоне разрывов. Выявлены однотипные изменения: атрофические изменения слизистой оболочки, очаги некрозов в подслизистом слое, паралитическое расширение сосудов микроциркуляторного русла и их очаговое полнокровие в межжелудочных стромальных слоях, геморрагическая инфильтрация, разможжение мышечных пучков собственной пластинки слизистой оболочки, серозное пропитывание (имбибиция) поверхностных слоев подслизистого слоя, периваскулярная инфильтрация, фиброз мышечного слоя. Полученные данные свидетельствуют об определенной предрасположенности измененных стенок пищевода и желудка к разрыву.

Анализ результатов лечения больных в первой клинической группе убедительно показал: консервативная терапия недостаточно эффективна, диагностическая эндоскопия обязательно должна быть дополнена МЭВ, обеспечивающими остановку продолжающегося кровотечения и профилактику его рецидивов, открытые операции при СМВ сопровождаются значительным числом послеоперационных осложнений и высокой летальностью.

Во второй группе преобладали больные с остановившимся кровотечением – 1009 (81,6%) пациентов: с эндоскопическими стигматами кровотечения F IС и F III было 597 (48,3%), F IА и F IВ – 412 (33,3%) больных. С продолжающимся кровотечением (F IА, F IВ) было госпитализировано 227 (18,4%) больных.

Основной целью анализа результатов лечения больных во второй клинической группе была оценка эффективности различных методов МЭВ, выполненных с целью остановки продолжающегося кровотечения и профилактики его рецидивов. Была установлена полная неэффективность аппликационной и охлаждающей терапии при продолжающемся кровотечении (ни в одном случае не удалось достичь эндоскопического гемостаза). Высокоэффективными при остановке кровотечения оказались клипирование, электрохирургические методы, эндоскопическая инъекционная терапия. Непосредственные результаты были примерно одинаковыми. Более важной для оценки примененных методик была частота РК: после клипирования их не было, после электрохирургического воздействия они возникли у 8,6% (при этом частота РК

достоверно не отличалась между различными методами гемостаза), а после инъекционной терапии – у 42,9% больных. Было отмечено, что в большинстве случаев РК появились после повторной рвоты или икоты.

При определении эффективности применяемых различных методов МЭВ, использованных для профилактики возникновения РК, у больных с самостоятельно остановившимся кровотечением установлена их одинаково высокая эффективность. Определенными преимуществами обладал метод неконтактного воздействия – аргоноплазменная коагуляция. Во время ее проведения мы не наблюдали возобновления кровотечения. Общее число больных с РК в группе было 64 (5,2%).

Во второй клинической группе был прооперирован 1 (0,08%) больной по поводу кровоточащей язвы луковицы двенадцатиперстной кишки с выявленным до операции СМВ. После вмешательства на язве было обнаружено просачивание крови из разрыва в области пищеводно-желудочного соединения. Выполнена высокая гастротомия с ушиванием разрыва кетгутом. Больной выздоровел. Умерло 7 (0,56%) больных, у которых СМВ развился на фоне тяжелой соматической патологии.

С целью определения частоты локализации разрывов слизистой при СМВ в третьей (основной) группе нами было разработано эндоскопическое распределение области пищеводно-желудочного соединения на отдельные зоны.

Локализация разрывов была нами классифицирована следующим образом:

$L_I$  – на уровне розетки нижнего пищеводного сфинктера (не доходя до пищеводно-желудочного соединения);

$L_{II}$  – в области пищеводно-желудочного соединения:

$L_{IIa}$  – от розетки нижнего пищеводного сфинктера до пищеводно-желудочного соединения;

$L_{IIb}$  – на уровне пищеводно-желудочного соединения с частичным переходом на пищевод и кардиальный отдел желудка;

$L_{IIc}$  – дистальнее пищеводно-желудочного соединения с переходом на кардиальный отдел желудка;

$L_{III}$  – в кардиальном отделе желудка с переходом на верхнюю треть тела желудка;

$L_{IV}$  – в верхней трети тела желудка.

Согласно данных эндоскопического определения зоны пищеводно-желудочного соединения, наибольшее количество разрывов наблюдалось дистальнее пищеводно-желудочного соединения с переходом на кардиальный отдел желудка ( $L_{IIc}$ ) – 200 (37,5%) у 171 больного. Несколько меньше на уровне пищеводно-желудочного соединения с частичным переходом на пищевод и кардиальный отдел желудка ( $L_{IIb}$ ) – 146 (27,3%) у 122 больных и в кардиальном отделе с переходом на верхнюю треть тела желудка ( $L_{III}$ ) – 111 (20,8%) у 53 больных. Наименьшее количество разрывов слизистой было в верхней трети тела желудка ( $L_{IV}$ ) – 4 (0,7%) у 2 больных.

Кроме того, нами были оценены эндоскопические стигматы кровотечения в зависимости от места локализации разрывов (таб. 1).

Проведенный анализ показал прямую сильную корреляционную связь ( $r = 0,89$ ) между эндоскопическими стигматами кровотечения и локализацией разрывов: продолжающееся кровотечение и эндоскопические стигматы недавнего кровотечения с высоким риском возникновения РК ( $F_{IIa}$ ,  $F_{IIb}$ ) наблюдались при расположении разрывов дистальнее пищеводно-желудочного соединения ( $L_I$ ,  $L_{IIa}$ ,  $L_{IIb}$ ), а эндоскопические стигматы недавнего кровотечения с низким риском возникновения РК ( $F_{IIc}$ ) и разрывы под фибрином ( $F_{III}$ ) встречались проксимальнее – ближе к розетке нижнего пищеводного сфинктера ( $L_I$ ,  $L_{IIa}$ ).

Объяснение полученных данных было найдено нами после сопоставления локализации разрывов слизистой с сосудистыми зонами в области пищеводно-желудочного соединения, что схематично представлено на рисунке 1.

При расположении разрывов в более мощной желудочной сосудистой зоне кровотечение носило упорный и выраженный характер с высоким риском возникновения

Эндоскопические стигматы кровотечения в зависимости от локализации разрывов

Локализация разрывов	Эндоскопические стигматы кровотечения (%)						Всего (%)
	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	
$L_I$	–	–	–	–	4 (1)	5 (1,2)	9 (2,2)
$L_{II}$	$L_{IIa}$	–	–	6 (1,5)	8 (1,9)	44 (10,6)	58 (14)
	$L_{IIb}$	–	9 (2,2)	17 (4,1)	21 (5)	16 (3,9)	59 (14,2)
	$L_{IIc}$	–	25 (6)	42 (10,1)	49 (11,8)	24 (5,8)	31 (7,5)
$L_{III}$	6 (1,4)	39 (9,4)	6 (1,4)	2 (0,5)	–	–	53 (12,7)
$L_{IV}$	2 (0,5)	–	–	–	–	–	2 (0,5)
Всего (%)	8 (1,9)	73 (17,6)	65 (15,6)	78 (18,8)	52 (12,6)	139 (33,5)	415 (100)

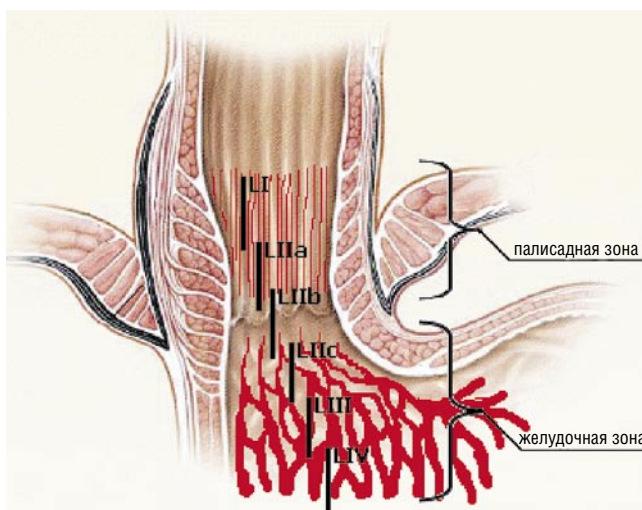


Рис. 1. Сопоставление локализации разрывов с сосудистыми зонами

РК. При локализации разрывов в палисадной зоне картина была обратной.

При патогистологическом изучении слизистой нижней части кардии и прилегающих к нему отделов желудка у больных с СМВ и пациентов с диспепсией, у которых наблюдалось интенсивное срыгивание воздуха при обследовании с пролабированием слизистой верхней трети тела желудка в пищевод (11,7% пациентов), были выявлены аналогичные изменения. Эти изменения были обратимы. Частота выявления различных форм гастритов (при контрольном обследовании) и частота обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* у больных с СМВ и пациентов, обследованных по поводу диспепсии, достоверно не отличались.

В третьей клинической группе лечебная тактика была реализована на основании выводов из анализа материалов первой и второй групп.

У больных с продолжающимся кровотечением, а также с высокой угрозой его возникновения (224 (54%) пациента) были использованы положительно зарекомендовавшие себя методы МЭВ: электрокоагуляция – у 66, биполярная электрокоагуляция – у 34, радиочастотная коагуляция – у 30, эндоскопическая инъекционная терапия с последующей электрокоагуляцией – у 30, аргоноплазменная коагуляция – у 29, электрокоагуляция с последующей инъекционной терапией – у 34 больных. Всем больным с остановившимся кровотечением (F IА, F IВ) проведены МЭВ разрывов с целью профилактики РК.

Эндоскопические вмешательства проводили по усовершенствованной методике с учетом роли срыгивания воздуха (во время и после исследования) в возобновлении кровотечения. После проведения полного эндоскопического осмотра и проведения МЭВ на других источниках кровотечения эвакуировали воздух из желудка и вмешательство на разрывах выполняли при минимальной инсuffляции воздуха с обязательной полной его эвакуацией после завершения вмешательства. У больных в состоянии алкогольного опьянения, с неадекватным поведением, в состоянии возбуждения использовали тотальную интравенозную анестезию.

У 11 больных (2,6%) возникли РК, причем у 8 (72,7%) больных в кардиальном отделе желудка с переходом на верхнюю треть тела желудка ( $L_{III}$ ). В верхней трети тела желудка ( $L_{IV}$ ) – у 2 (18,2%). На уровне пищеводно-желудочного соединения с переходом на кардиальный отдел желудка ( $L_{IC}$ ) – у 1 (9,1%). При локализации разрывов в других зонах пищеводно-желудочного соединения ( $L_I, L_{IIa}, L_{IIb}$ ) РК не было.

Во всех случаях рецидивов при эндоскопии было выявлено продолжающееся кровотечение (F IВ). Причина – повторная рвота и икота. Всем больным была проведена повторная эндоскопическая остановка кровотечения под седацией с пролонгированной тотальной интравенозной анестезией в течении 6–24 ч. в условиях отделения интенсивной терапии. РК отмечено не было. Открытых оперативных вмешательств в третьей группе не проводили. Умерших не было.

Улучшение результатов заключается в уменьшении РК в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ), уменьшении продолжительности лечения в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ) и исключении необходимости открытых оперативных вмешательств.

## Выводы

1. Тяжесть и интенсивность кровотечения зависят от локализации разрывов, что объясняется их положением относительно сосудистых зон. Наиболее тяжелые случаи наблюдаются у больных с разрывами в проекции сосудов желудочной зоны.
2. СМВ развивается у больных при наличии предрасполагающих и производящих факторов. К первым относятся морфологические изменения стенки органов (атрофия слизистой), ко вторым – рвота, икота, кашель (т.е. резкое повышение внутрибрюшного давления).
3. Морфологические изменения слизистой в области пищеводно-желудочного соединения и их обратимый характер говорят о травматической природе повреждения при СМВ. Частота выявления различных форм гастритов и частота обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* у больных с СМВ и пациентов, обследуемых по поводу диспепсии, достоверно не отличалась.
4. Методом выбора для остановки кровотечения и профилактики рецидива являются МЭВ. Наиболее надежные из них – электрохирургические вмешательства, клипирование.
5. Важнейшим методом профилактики возникновения кровотечения во время эндоскопического обследования и профилактики возникновения рецидива в отделенном периоде является подавление икоты и рвоты.
6. Открытые операции должны быть исключены из перечня лечебных мероприятий при СМВ.

## Литература

1. Братусь В.Д. Новые тенденции в лечении больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями // Укр. журн. малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 2001. Vol. 5, № 1. – С. 5–6.
2. Грома В.Г. Хірургічна тактика і лікування хворих з синдромом Меллорі-Вейсса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дніпропетровська державна медична академія. Д., 2003. – 19 с.
3. Кондратенко П.Г. Организационные вопросы оказания специализированной помощи больным с острыми кровотечениями в просвет пищеварительного канала / П.Г. Кондратенко, М.В. Соколов, Н.Л. Смирнов // Укр. журн. малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 2007. Vol. 11, № 1. – С. 24–25.
4. Дужий І.Д. Особливості синдрому Меллорі-Вейсса у жінок / І.Д. Дужий, В.П. Шевченко, О.І. Борисенко та ін. // Укр. журн. малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 2007. Vol. 11, № 2. – С. 30–31.
5. Трофімов М.В. Принципи визначення та формування лікувальної тактики у хворих на синдром Меллорі-Вейсса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дніпропетровська державна медична академія. Д., 2007. – 20 с.
6. Хаджиев О.С. Лечебная тактика при острых желудочно-кишечных кровотечениях / О.С. Хаджиев, А.К. Бабалич, Н.И. Каракурсаков и др. // Укр. журн. малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 2007. Vol. 11, № 2. – С. 35–36.

## Контактная информация

Никишаев В.И.  
Тел.: +38(044) 544-66-46  
e-mail: nikishaev@endoscopy.com.ua

## МЕТОД СТАБИЛИЗАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГРУДИ С НАРУШЕНИЕМ КАРКАСНОЙ ФУНКЦИИ СТЕРЖНЕВЫМ АППАРАТОМ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ

Войновский А.Е., Шабалин А.Ю.

Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, Балашиха

УДК: 616.712-001-089.22

### Резюме

Описывается новый миниинвазивный способ лечения множественных двойных переломов ребер с нарушением каркасной функции грудной клетки с помощью стержневого аппарата внеочаговой фиксации костей грудной клетки. Биомеханическое исследование на аутопсийном материале показало стабильную фиксацию стержневым аппаратом флотирующих фрагментов грудной клетки. По данной методике прооперировано 5 пострадавших с различными повреждениями. У всех прооперированных больных восстановлена каркасная функция грудной клетки, устранена дыхательная недостаточность, послеоперационных осложнений не отмечено. Данные клинической апробации позволяют применять данную методику в лечении пострадавших и раненых с травмой груди с нарушением ее каркасной функции.

**Ключевые слова:** травма груди, перелом ребер флотирующий, аппарат внешней фиксации.

Частота травмы груди в структуре травм мирного времени, так и боевой травмы груди остается высокой и занимает третье место. В структуре травм мирного времени на неё приходится 12,5%, а по данным аутопсий – 55,4% [1]. В мирное время преобладает закрытая травма груди, которая достигает 90–95,8%, причем в 80% она носит множественный и сочетанный характер. Причиной этого является преобладание в структуре травматизма повреждений при ДТП, техногенных и природных катастрофах (крушение поездов, землетрясения), падениях с большой высоты с воздействием на человека комплекса повреждающих факторов.

В структуре боевых санитарных потерь современных войн и локальных вооруженных конфликтов так же отмечается увеличение доли неогнестрельных травм груди. В ВОВ закрытая травма груди составляла 3,5%, в период войны в Афганистане – 32,6%; во время конфликта в Чеченской республике 1994–1996 гг. – 33,2%; в ходе контртеррористической операции в Северо-Кавказском регионе 1999–2002 гг. – 33,1% [3, 8]. Среди военнослужащих США в Ираке частота закрытых травм достигла 22%. Рост закрытой боевой травмы груди обусловлен возрастанием частоты минно-взрывных травм, броневых повреждений, общей механизацией войск и увеличением травматизма при использовании боевой техники.

Переломы ребер при закрытой травме груди встречаются в 35,0–92,0% [4, 5, 9, 10, 12, 13], множественные переломы ребер и грудины с нарушением целостности каркасной функции грудной клетки – в 4,0–13,5% [1, 7]. Наиболее опасными являются передние и передне-боковые клапаны, летальность при которых достигает 46–85,7%. При расположении флотирующих фрагментов ребер в задних и задне-боковых отделах течение травматической

### THE CHEST FIXATION AND STABILIZATION FOR THORACIC TRAUMA WITH FLAIL CHEST USING ROD TYPE DEVICE FOR EXTERNAL FIXATION

Voynovsky AE, Shabalin AU

The article describes a new minimally invasive treatment for multiple rib fractures in two places resulted into flail chest – application of the rod type device for external extrafocal fixation of chest bones (utility patent number 79029).

**Keywords:** chest trauma, broken ribs floating, the device of external fixation.

болезни менее тяжелое, а летальность достигает 17% [5].

Закрытая травма груди с множественными переломами ребер и нарушением ее каркасной функции в 80–92,7% случаев сопровождается выраженной острой дыхательной недостаточностью [1, 7]. Ведущим патогенетическим механизмом которой является патологическая экскурсия флотирующего фрагмента грудной стенки, которая приводит к сдавлению легкого на стороне повреждения, спадению альвеол и шунтированию крови в малом круге кровообращения, что обуславливает развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Помимо этого происходит резкое ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки из-за болевого синдрома, травмы мягких тканей. Согласно прогностическому критерию развития РДСВ, предложенному L. Gloris в 1983 году, развитие данного состояния считается вероятным при сумме баллов – 10, что соответствует множественным флотирующим переломам ребер (ФПР). Закрытая травма груди с множественными и ФПР в 80–90% случаев сопровождается внутриплевральными осложнениями из-за травмы межреберных сосудов или ранения легких отломками с развитием пневмоторакса и гемоторакса [9, 15].

Закрытая травма груди с множественными переломами ребер и нарушением ее каркасной функции требует проведения патогенетически оправданного лечения – восстановления ее каркасной функции, которое может быть реализовано внешней фиксацией, остеосинтезом ребер, пневматической стабилизацией при помощи продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с ПДКВ. Продолжительная пневматическая стабилизация с продленной ИВЛ для консолидации ребер должна проводиться не менее 15–23,3 дней и сопровождается тяжелыми осложнениями: гнойным трахеобронхитом (70–80%), сепсисом

(13–24%), трахеопищеводными свищами [1, 7, 11, 14, 16]. Помимо этого ИВЛ не обеспечивает полной стабилизации грудной клетки и не устраняет ее деформацию [14, 17].

Ранняя хирургическая стабилизация грудной клетки является наиболее эффективным фактором снижения количества осложнений и летальных исходов и позволяет улучшить результаты лечения при закрытой травме груди с нарушением ее каркасной функции [6, 7]. Такака Н. с соавт. (2002) рекомендуют чаще оперировать пострадавших с переломами ребер с развитием парадоксальной подвижности грудной клетки. Причем метод оперативной стабилизации следует применять одновременно с противошоковыми мероприятиями, считая саму операцию одним из элементов борьбы с шоком. Е.К. Гуманенко [2] отмечает необходимость неотложной хирургической стабилизации ФПР при развитии острой ДН II–III степени, что по его данным составляет 13,9% случаев.

Хирургический метод фиксации костей грудной клетки должен отвечать следующим требованиям: эффективно восстанавливать и поддерживать форму грудной клетки, быть малотравматичным и не препятствовать проведению хирургических манипуляций, занятиям дыхательной гимнастикой в послеоперационном периоде. В настоящее время существует более 30 способов фиксации флотирующих фрагментов грудной стенки. Основными недостатками используемых методов является нестабильная фиксация грудного каркаса, обусловленная особенностями анатомического строения груди, высокой частотой гнойно-септических осложнений, длительное вынужденное положение пострадавшего.

Целью исследования является определение стабильности фиксации грудной клетки стержневым аппаратом внешней фиксации при ее травме с множественными переломами ребер и нарушением каркасной функции, возможности применения данного метода в клинической практике.

## Материалы и методы

В Главном военном клиническом госпитале внутренних войск МВД России разрабатывается миниинвазивный способ лечения множественных двойных переломов ребер с нарушением каркасной функции грудной клетки с помощью стержневого аппарата веноочаговой фиксации костей грудной клетки (патент на полезную модель № 79029). Имплантируемым в ребро и грудину элементом является стержень диаметром 6 мм. Внешняя часть аппарата состоит из каркасных стержней диаметром 6 мм, универсальными фиксаторами с отверстиями, расположенными друг к другу под углом 90 и 45 градусов. Конструктивные элементы аппарата изготовлены из нержавеющей стали 12Х18Н10Т ГОСТ 5632-72, стержни для остеосинтеза — из стали ВТ 16 ГОСТ 19807-91. Для определения стабильности фиксации грудной клетки исследованы величины смещения неповрежденных, сломанных и фиксированных стержневым аппаратом внешней фиксации ребер и грудины при моделировании переломов на 15 трупах. Проведено

5 операций по предлагаемой методике у пострадавших с травмой груди.

## Результаты и обсуждение

В целях определения стабильности фиксации грудной клетке в эксперименте на 15 трупах определены величины смещения неповрежденных ребер, смещение флотирующих фрагментов ребер и грудины после моделирования «реберного клапана», учитывая наибольшую клиническую значимость, исследования проводились при моделировании передних множественных переломов ребер.

На первом этапе, после препаровки кожного лоскута без повреждения межреберных мышц, без вскрытия плевральных полостей и брюшной полости в целях максимального сохранения анатомических соотношений и целостности мягких тканей с помощью тяги динамометром определялось смещение неповрежденных ребер и грудины. Осуществлялась только наружная тяга динамометром силой 78,4 Н (1 кг), что соответствует силе, определяющей экскурсию грудной клетки при дыхании. Тяга за ребра производилась по средней подмышечной линии. Смещение грудины определялось при тяге за середину тела грудины. Полученные результаты измерений фиксировались. Средние величины смещения ребер составили 0,8–1,2 см, большее смещение отмечено 8–10 ребер и составило 2,0 см. Смещение грудины составило  $1,5 \pm 0,5$  см.

На втором этапе моделировался реберный клапан, пересечением ребер реберными кусачками без повреждения межреберных мышц в зависимости от вида реберного клапана (рис. 1).

При передне-боковом реберном клапане пересекались 3–5 ребра, 3–6 ребра, 3–7 ребра. Для моделирования переднего билатерального грудно-реберного клапана пересекались 2–10 ребра с обеих сторон. Моделирование одностороннего грудно-реберного клапана проводилось пересечением 2–7 ребер с одной стороны. При каждом виде реберного клапана наружной тягой силой 78,4 Н (1 кг) измерялось смещение грудной стенки флотирующего фрагмента в зависимости от количества пересеченных ребер и вида реберного клапана. Тяга динамометром производилась за среднее ребро флотирующего фрагмента, как наиболее смещаемого. Результаты измерений фиксировались (таблица 1).

Нефиксированные флотирующие участки ребер смещаются на 4,0–4,9 см. При моделировании дыхательных движений грудной клетки смещение флотирующего сегмента увеличивается до 4,5–5,3 см, а грудины при переднем билатеральном «реберном клапане» достигает 6,0 см с увеличением при моделировании дыхательных движений до 7,0 см. В среднем при моделировании дыхательных движений величина смещения флотирующего фрагмента увеличивается до  $1,0 \pm 0,1$  см. После проведения более 10 тракций величина смещения не изменялась, поэтому в качестве модели дыхательных движений мы использовали 10 тракций. Подвижность нижних (VI–VIII) ребер больше, чем верхних (III–V).

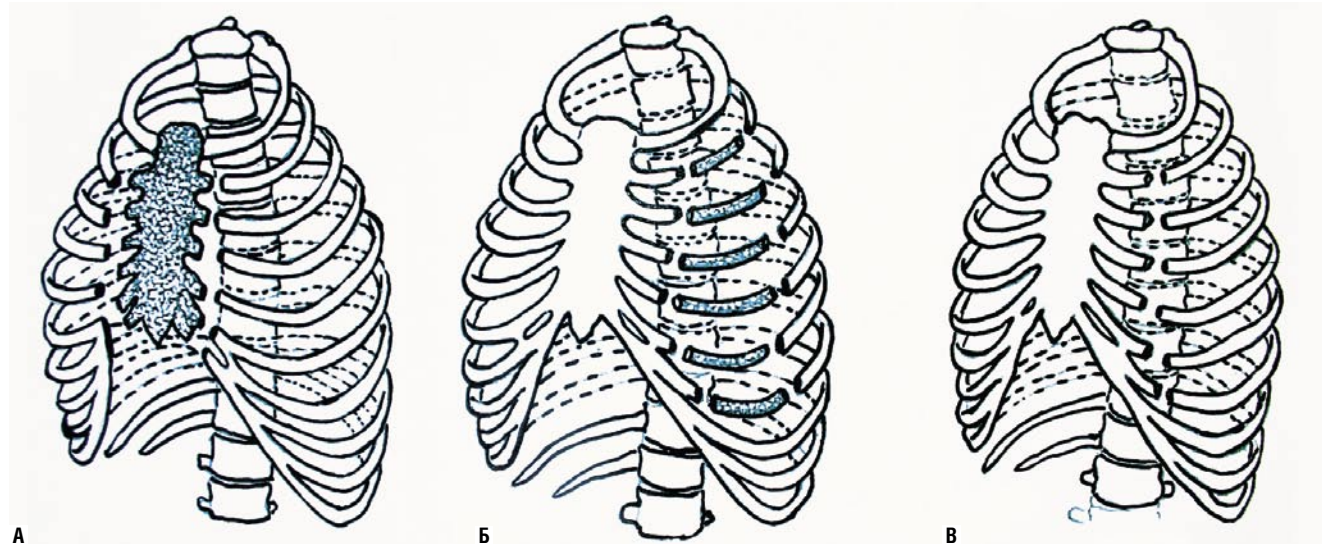


Рис. 1. Схематичное изображение различных видов реберных клапанов. А – передний грудино-реберный билатеральный клапан. Б – передне-боковой односторонний реберный клапан при множественных переломах ребер по двум линиям. В – передне-боковой односторонний грудинно-реберный клапан при множественных переломах ребер по одной линии

Табл. 1. Смещение флотирующего фрагмента грудной клетки в зависимости от вида реберного клапана

Вид флотирующего фрагмента	№ ребер	Смещение вентрально при тяге 78,4 Н,см		Смещение дорзально при тяге 78,4 Н,см		Смещение краниально при тяге 78,4 Н,см		Смещение каудально при тяге 78,4 Н,см	
		Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций
Неповрежденное ребро	3–5	1,0	1,0	0,8	0,8	1,2	1,2	0,5	0,5
	6–7	1,0	1,0	1,0	1,0	2,1	2,1	1,5	1,5
Передне-боковой односторонний	3–5	4,0	4,5	4,2	4,6	4,5	5,0	4,1	4,5
	3–6	4,5	5,1	4,7	5,3	5,0	5,3	4,5	5,0
	3–7	4,7	5,5	4,9	5,6	5,0	5,5	4,6	5,6
Передний грудинно-реберный билатеральный	2–10	6,0	7,0	–	–	5,5	6,0	3,5	4,0
Передне-боковой грудинно-реберный односторонний	2–7	5,5	6,0	–	–	4,5	5,0	3,0	3,5

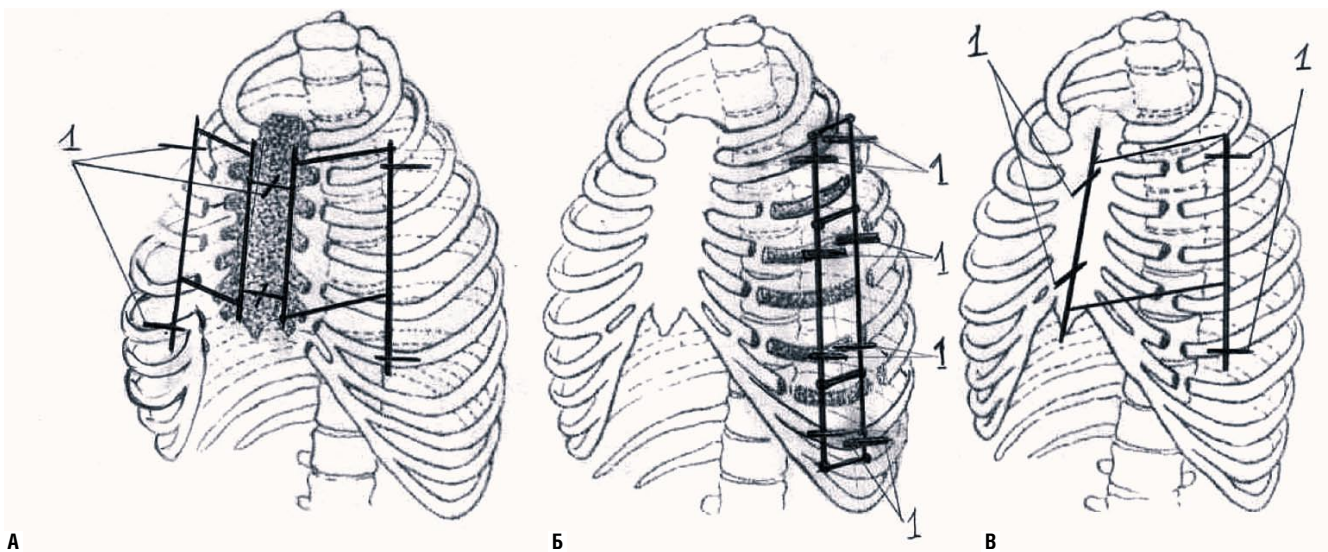
На третьем этапе эксперимента грудная клетка фиксировалась стержневым аппаратом для фиксации костей грудной клетки (патент на полезную модель № 0079029). Имплантируемыми элементами являются стержни диаметром 6 мм, которые поднадкостнично вводились в неповрежденные ребра, а также ребра и грудину, формирующие флотирующий фрагмент грудной в зависимости от типа реберного клапана (рис. 2, 3).

При введении стержня в грудину используется стержень с ограничивающей площадкой, имплантируемый отрезок составляет 1 см, что исключает повреждение органов средостения. После введения стержней в опорные ребра и грудину, формирующие флотирующий фрагмент грудной стенки из каркасных стержней и универсальных фиксаторов монтируется аппарат внешней фиксации. После стабилизации аппарата закручиванием всех винтов на фиксаторах и гаек на стержнях, получается жесткая конструкция. За счет дозированной тракции (подтягивания) за стержни, введенные в флотирующий фрагмент грудной клетки, происходит стабилизация грудной клетки (рис. 4).

После стабилизации грудной клетки производилось повторное измерение смещения ребер при тяге 78,4 Н (1 кг), а также определялось смещение ребер и грудины после 10 тракций (таблица 2).

После фиксации стержневым аппаратом патологическая подвижность грудной клетки отсутствует, подвижность флотирующих фрагментов соответствует подвижности неповрежденных ребер (0,8–1,0 см). При моделировании двусторонних переломов ребер с флотацией грудины установлено, что патологическое смещение грудины в 3–4 раза больше, чем при неповрежденной грудной клетке. После стабилизации грудной клетки целостность каркаса грудной стенки практически восстанавливается, патологическое смещение грудины отсутствует.

Таким образом, биомеханическое исследование показало, что фиксация стержневым аппаратом устраняет патологическую подвижность флотирующего фрагмента грудной клетки и сохраняет стабильность грудной клетки после многократных тракций.



**Рис. 2.** Схема фиксации грудной клетки стержневым аппаратом при различных видах реберных клапанов. А – передний грудинно-реберный билатеральный клапан. Б – передне – боковой односторонний реберный клапан при множественных переломах ребер по двум линиям. В – передне-боковой односторонний грудинно-реберный клапан при множественных переломах ребер по одной линии. 1 – стержни, введенные в ребра



**Рис. 3.** Поднадкостничное введение стержня с использованием специально разработанного направителя, препятствующего проникновению стержня в плевральную полость

По разработанной методике проведено 5 операций. В 2 случаях произведена стабилизация грудной клетки при закрытой травме груди с множественным переломом ребер с формированием передне-бокового реберного клапана; в 1 случае – при закрытой травме груди с множественными двухсторонними переломами ребер и формированием переднего билатерального реберного клапана. В одном случае произведен остеосинтез грудины при ее закрытом поперечном переломе со смещением отломков с продолжающимся кровотечением и напряженной гематомой переднего средостения, достигнута компрессия отломков с остановкой кровотечения. В одном случае произведена стабилизация флотирующего



**Рис. 4.** Стабилизация грудной клетки жесткой конструкцией

передне-бокового реберного фрагмента при огнестрельном пулевым проникающим ранением груди с множественными двойными огнестрельными переломами ребер. Данное вмешательство произведено последовательно в ходе одного наркоза с торакоскопической санацией правой плевральной полости по поводу свернувшегося гемоторакса. Все операции выполнены в течение 1–2 суток после поступления в стационар. Послеоперационных осложнений, в том числе нагноения ран мест стояния стержней не отмечено. Снятие аппаратов внешней фиксации производилось через 21 день после предварительного обследования, проведения клинической пробы по консолидации переломов ребер и грудины. Раны в местах стояния стержней зажили у всех пациентов в сроки до 7 дней. В послеоперационном периоде у всех прооперированных по данной методике раненых и пострадавших отмечено значительное уменьшение болевого синдрома

Табл. 2. Смещение флотирующих фрагментов после стабилизации

Вид флотирующего фрагмента	До и после стаб.	№ ребер	Смещение вентрально при тяге 78,4 Н, см		Смещение дорзально при тяге 78,4 Н, см		Смещение краниально при тяге 78,4 Н, см		Смещение каудально при тяге 78,4 Н, см	
			Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций	Без тракций	После 10 тракций
Передне-боковой односторонний	До	3–5	4,0	4,5	4,2	4,6	4,5	5,0	4,1	4,5
	После	3–5	1,0	1,0	0,8	0,8	1,2	1,2	0,5	0,5
	До	3–6	4,5	5,1	4,7	5,3	5,0	5,3	4,5	5,0
	После	3–6	1,2	1,2	0,8	0,8	1,2	1,2	0,6	0,6
	До	3–7	4,7	5,5	4,9	5,6	5,0	5,5	4,6	5,6
	После	3–7	1,2	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0,6
Передний грудинно-реберный билатеральный	До	2–10	6,0	7,0	–	–	5,5	6,0	3,5	4,0
	После	2–10	1,5	1,6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,5	1,5
Передне-боковой грудинно-реберный односторонний	До	2–7	5,5	6,0	–	–	4,5	5,0	3,0	3,5
	После	2–7	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,5	1,5

при дыхательных движениях, что в свою очередь значительно уменьшило дозировку и кратность введения анальгетических препаратов и позволило более активно проводить восстановительное лечение.

Таким образом, данные проведенного экспериментального исследования по стабильности фиксации грудной клетки при ее закрытой травме с множественными переломами ребер и нарушением каркасной функции свидетельствуют о стабильной фиксации грудной клетки. Данные клинической апробации позволяют применять данную методику в лечении наиболее тяжелой категории пострадавших и раненых с травмой груди с нарушением ее каркасной функции.

## Выводы

1. Разработанная методика восстановления целостности каркаса ребер с помощью стержневого аппарата внешней фиксации позволяет надежно стабилизировать грудную стенку, не прибегая к широкому рассечению травмированных мягких тканей.
2. Хирургическая фиксация при ФПР позволяет в ранние сроки переводить пострадавших на самостоятельное дыхание, сокращает длительность лечения в отделении реанимации и продолжительность восстановительного лечения данной категории пострадавших.
3. Простота конструкции и отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании позволяет использование данной методики на передовых этапах, в условиях массового поступления раненых и пострадавших (техногенные катастрофы, военные действия).

## Литература

1. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М: Медицина 1981; 288.
2. Гуманенко Е.К., Кочегаров О.В. Хирургическая тактика при сочетанных травмах груди. В кн.: Актуальные вопросы торакальной хирургии: тезисы докладов республиканской конференции и пленума проблемной комиссии «Торакальная хирургия» научного совета по хирургии РАМН и МЗ РФ. Пермь 1998; 26–29.
3. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А. Хирургическая помощь раненым в контртеррористических операциях на Северном Кавказе: становление военно-полевой хирургии локальных войн и вооруженных конфликтов // Воен.-мед. Журн. – 2006. - Т. 327, №9. - С. 19–28.

4. Ерюхин И.А., Марчук В.Г. Патогенетическое и клиническое обоснование организационных и тактических принципов диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы. В кн.: Оказание помощи при сочетанной травме. М: НИИСП 1997; 60.
5. Клигуненко Е.Н., Новиков П.П., Майстровский А.И. и др. Алгоритм интенсивной терапии тяжелой травмы груди. Анестезиология. – 2003; 1.
6. Пироженов В.В., Шипулин П.П., Байдан В.И. и др. Диагностика и лечение осложненных закрытых травм груди. Грудная и сердечно-сосудистая хир 1992; 11–12: 47–49.
7. Розанов В.Е., Брюсов П.Г., Лятошинский А.В., Бондаренко Л.П. Особенности хирургического лечения пострадавших с сочетанной травмой груди. В кн.: Актуальные вопросы торакальной хирургии: тезисы докладов республиканской конференции и пленума проблемной комиссии «Торакальная хирургия» научного совета по хирургии РАМН и МЗ РФ. Пермь 1998; 20–22.
8. Самохвалов И.М., Бояринцев В.В., Гончаров А.В. Ранения и травмы груди. В кн.: Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. М. 2011: – С 361.
9. Хирургические болезни. Руководство. Под ред. В.Д. Федорова, С.И. Емельянова. М: МИА 2005; 480.
10. Adegboye V.O., Ladipo J.K., Brimmo I.A., Adebayo A.O. Blunt chest trauma. Afr J Med Sci 2002; 31: 4: 315-320.
11. Ahmed Z., Mohyuddin Z. Management of flail chest injury: internal fixation versus endotracheal intubation and ventilation. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 6: 1676–1680.
12. Basoglu A., Akdag A.O., Celik B., Demircan S. Thoracic trauma: an analysis of 521 patients. Ulus Travma Derg 2004; 10: 1: 42–46.
13. Bergeron E., Lavoie A., Clas D. et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. J Trauma 2003; 54: 3: 478–485.
14. Engel C., Krieg J.C., Madey S.M. et al. Operative chest wall fixation with osteosynthesis plates. J Trauma 2005; 58: 1: 181-186.
15. Liman S.T., Kuzucu A., Tastepe A.I. et al. Chest injury due to blunt trauma. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 3: 374–378.
16. Tanaka H., Yukioka T., Yamaguti Y. et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. J Trauma 2002; 52: 4: 727–732.
17. Tschanner Ch., Shupbach P., Meier P., Nachbur B. Zur Operativen Behandlung des instabilen Thorax bei respiratorischer Insuffizienz. Helv Chir Acta 1988; 55: 711–717.

## Контактная информация

Войновский А.Е.  
тел.: +7 (903) 796-53-20  
e-mail: voinovsky@mail.ru



## МАНУАЛЬНО АССИСТИРОВАННЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Жерносенко А.О.<sup>1</sup>, Хацев Б.Б.<sup>2</sup>, Кузьминов А.Н.<sup>2</sup>, Ефимов А.В.<sup>1</sup>

УДК: 616.345-089:616.381-072.1

<sup>1</sup> ТКК ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Туапсе

<sup>2</sup> Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра хирургии и эндохирургии

### Резюме

Представлены результаты 12 мануально ассистированных лапароскопических резекций толстой кишки в сравнении с 20 лапаротомными резекциями. Операции выполнялись по поводу злокачественных новообразований, полипоза и дивертикулеза толстой кишки. Анастомозы формировались аппаратным методом. Несостоятельности и подтеканий из зоны анастомоза отмечено не было. Осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo. Всего послеоперационные осложнения возникли у 8,3% пациентов после мануально ассистированных лапароскопических операций и у 20% после открытых операций ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий в тяжести осложнений не выявлено. Среднее время операции составило  $169 \pm 41$  мин. при мануально ассистированных операциях и  $151 \pm 37$  мин. при открытых. Продолжительность пребывания в стационаре составила  $4,4 \pm 1,0$  суток и  $7,7 \pm 2,1$  суток, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Мануально ассистированные лапароскопические операции сочетают в себе все преимущества лапароскопических операций и позволяют избежать длительной кривой обучения.

**Ключевые слова:** мануально ассистированная лапароскопическая хирургия, колоректальная хирургия, кривая обучения.

Колоректальная хирургия остается одним из немногих разделов абдоминальной хирургии, в котором лапароскопические методики еще не стали золотым стандартом. Причина этого лежит в длительной кривой обучения, которая связана с высокой частотой осложнений, частыми конверсиями, увеличенным временем пребывания в стационаре, высокими материальными затратами. По данным различных авторов для преодоления кривой обучения хирургу требуется около 50 раз выполнить различные этапы лапароскопической операции на толстой кишке [1, 2]. Столь длительная кривая обучения обусловлена потерей тактильного контроля и трудностями в достижении адекватной экспозиции в сравнении с открытой операцией. Кроме того, пока еще недостаточно данных об эффективности лапароскопических колоректальных операций при злокачественных новообразованиях. Многие серии исследований продемонстрировали преимущества лапароскопического доступа в сокращении сроков послеоперационной реабилитации [7].

Ряд последних работ демонстрирует, что выживаемость после лапароскопического радикального лечения злокачественных новообразований колоректальной зоны не ниже, чем при традиционной открытой хирургии [2, 9]

Первую лапароскопическую гемиколэктомию, выполненную в 1990 г. Jacobs, терминологически верно назвать лапароскопически ассистированной, т.к. в конце операции была произведена минилапаротомия для вы-

### HAND-ASSISTED LAPAROSCOPIC OPERATIONS IN COLORECTAL SURGERY

Zhermosenko A.O., Khatsiev B.B., Kuzminov A.N., Efimov A.V.

This article presents the results of 12 hand-assisted laparoscopic colectomies compared to 20 open operations. Operations were performed for malignant diseases, polyposis and diverticular disease. Anastomoses were made using stapling devices. There were no anastomotic dehiscences or leakages. Complications were evaluated using Clavien-Dindo classification. Postoperative complications occurred in 8,3% of patients after hand assisted laparoscopic operations and in 20% of patients after open surgery ( $p > 0,05$ ). No statistical significant differences in severity of complications were found. Mean operative time was  $169 \pm 41$  minutes for hand-assisted operations and  $151 \pm 37$  minutes for open surgery. Length of hospital stay was  $4,4 \pm 1,0$  days and  $7,7 \pm 2,1$  days respectively ( $p < 0,05$ ).

Hand-assisted laparoscopic operations combine all benefits of laparoscopic operations and allow to avoid long learning curve.

**Keywords:** hand-assisted laparoscopic surgery, colorectal surgery, learning curve.

ведения препарата из брюшной полости и лигирования мезентериальных сосудов, пересечения кишки и формирования анастомоза снаружи [4].

В 1993 г. была описана первая мануально ассистированная лапароскопическая гемиколэктомию, при которой в самом начале операции выполнялся разрез, позволяющий ввести руку хирурга в брюшную полость, что позволяет уменьшить значимость описанных выше недостатков [6].

Рандомизированные исследования показали, что мануально ассистированные гемиколэктомии сохраняют клинические преимущества традиционной лапароскопической хирургии, включая уменьшение боли в послеоперационном периоде, раннюю активизацию кишечника, меньшую продолжительность пребывания в стационаре. При этом мануально ассистированная техника обладает рядом преимуществ – тактильная обратная связь, лучшая ретракция органов, возможность тупой диссекции, обеспечение контроля за кровотечением [5, 8].

### Материалы и методы исследования

За период 2010–2011 гг. на базе хирургического отделения Туапсинского клинического комплекса ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» выполнено 32 гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки. При этом 12 выполнены мануально ассистированным лапароскопическим методом, а 20 – традиционным лапаротомным способом.

В обеих группах соотношение мужчин и женщин было примерно равным – 6:6 в первой группе, 11:9 – во второй. Средний возраст пациентов составил в первой группе  $53,5 \pm 5,9$  лет, медиана – 54 года, во второй группе –  $57,2 \pm 8,4$  лет, медиана – 56,5 лет.

Структура операций и характер патологии представлены в таблицах 1 и 2. При операциях по поводу злокачественных новообразований распространенность первичной опухоли ограничивалась стадиями T2 – T3 (TNM) и по локорегионарному распространению не превышающая стадии IIIb по классификации NCCN. Отдаленные метастазы не были выявлены ни в одном случае.

В обеих группах для мобилизации препарата применялись ультразвуковой скальпель Harmonic (Ethicon Endo-Surgery, США) и система заваривания сосудов Ligasure (ValleyLab, США) с наконечниками различной длины. Для пересечения кишки использовались линейные швикоаппараты производства Ethicon Endo-Surgery (США) Endopath Echelon Flex 60 при лапароскопических мануально ассистированных операциях и TLC 75 при открытых операциях. Те же аппараты использовались и для формирования анастомоза при правосторонних резекциях. При левосторонних резекциях анастомозы формировались циркулярными швикоаппаратами ECS (Ethicon Endo-Surgery, США).

С целью улучшения результатов мануально ассистированных лапароскопических операций для обеспечения доступа руки хирурга в брюшную полость использовалась система минимально инвазивного доступа «Endopath Dextrus» (Ethicon Endo-Surgery, США). Этот способ позволяет обеспечить адекватную герметичность брюшной полости во время нахождения руки в брюшной полости при лапароскопической операции, что позволяет сохранять карбоксиперитонеум на необходимом уровне, обеспечивая хорошую визуализацию в течение всей операции.

Для оценки тяжести послеоперационных осложнений использована классификация Clavien-Dindo [3], в которой I степени соответствуют осложнения, не требующие специального фармакологического лечения, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств, II степень – осложнения, требующие специальной фармакологической коррекции, гемотрансфузий, полного парентерального питания, III степень – осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства (IIIa – без общей анестезии, IIIb – под общей анестезией), IV степень – угрожающие жизни осложнения, требующие лечения в отделении реанимации (IVa – моноорганная недостаточность, IVb – полиорганная недостаточность), V степень – смерть пациента. При возникновении у пациента более одного осложнения для оценки используется лишь осложнение, имеющее наиболее высокую степень по классификации Clavien-Dindo. Осложнения I степени тяжести не учитывались при анализе из-за недоверности их фиксации в истории болезни по данным авторов классификации.

Табл. 1. Структура операций на толстой кишке

Вид операции	Мануально ассистированные лапароскопические операции		Лапаротомные операции		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Правосторонняя гемиколэктомия	3	25	7	35	NS
Левосторонняя гемиколэктомия	5	41,7	6	30	NS
Резекция сигмовидной кишки	4	33,3	7	35	NS
Всего	12	100	20	100	

Примечание: \*NS – статистически незначимое различие.

Табл. 2. Структура патологии толстой кишки

Патология	Мануально ассистированные лапароскопические операции		Лапаротомные операции		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Злокачественные новообразования	6	50	9	45	NS
Полипоз	3	25	5	25	NS
Дивертикулез	3	25	6	30	NS
Всего	12	100	20	100	

Примечание: \*NS – статистически незначимое различие.

Обработка и статистический анализ данных производился при помощи свободного программного обеспечения – программы Calc пакета LibreOffice. Статистическая значимость определялась t-тестом Стьюдента и точным критерием Фишера, при этом за значимый принимался результат  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе мануально ассистированных лапароскопических операций средняя длительность операции составила  $169 \pm 41$  мин., медиана – 175 мин., при этом средняя длительность правосторонних гемиколэктомий ( $118 \pm 20$  мин.) была меньше, чем левосторонних гемиколэктомий ( $182 \pm 36$  мин.) и резекций сигмовидной кишки ( $190 \pm 28$  мин.). Конверсий в лапаротомию не было. Средняя продолжительность открытых операций составила  $151 \pm 37$  мин., медиана – 150 мин. Средняя продолжительность правосторонних гемиколэктомий –  $108 \pm 19$  мин., левосторонних гемиколэктомий –  $163 \pm 35$  мин., резекций сигмовидной кишки –  $174 \pm 32$  мин. Статистически значимых различий в продолжительности различных типов операций в обеих группах не выявлено.

В послеоперационном периоде осложнений, связанных с применением системы миниинвазивного доступа, не было. Признаков несостоятельности анастомоза или подтекания из его зоны замечено не было. В группе мануально ассистированных лапароскопических операций возникло 1 осложнение (8,3%) степени II по шкале Clavien-Dindo – тромбофлебит вен верхней конечности

после установки внутривенного катетера. В группе лапаротомных операций возникло 4 (20%) осложнений II степени и выше – 1 (5%) нагноение послеоперационной раны, 2 (10%) – гидроторакс, потребовавший плевральной пункции, 1 (5%) – острое нарушение мозгового кровообращения. Смертей в послеоперационном периоде не было ни в одной из групп. Распределение осложнений по степени тяжести представлено в табл. 3.

Табл. 3. Распределение послеоперационных осложнений по степени тяжести

Степень тяжести по Clavien-Dindo	Мануально ассистированные лапароскопические операции (n = 12)		Лапаротомные операции (n=20)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
II	1	8,3	1	5	NS
IIIa	0	0	2	10	NS
IIIb	0	0	0	0	NS
IVa	0	0	1	5	NS
IVb	0	0	0	0	NS
V	0	0	0	0	NS
Всего	1	8,3	4	20	NS

Примечание: \*NS – статистически незначимое различие.

Продолжительность пребывания в стационаре после операции составила в среднем  $4,4 \pm 1,0$  суток в группе мануально ассистированных операций (медиана – 4 суток), в группе открытых операций –  $7,7 \pm 2,1$  суток (медиана – 7 суток),  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

Несмотря на то, что и мануально ассистированные лапароскопические операции в колоректальной хирургии имеют свою кривую обучения, пусть и более короткую, связанную с меньшим количеством осложнений, конверсий, а также с меньшей продолжительностью операций по сравнению с полностью лапароскопическими техниками, мы считаем, что даже на кривой обучения мануально ассистированные операции не уступают по ряду параметров открытым операциям, а по некоторым и превосходят их. Дальнейшее накопление опыта, возможно, позволит выявить статистически значимые различия в частоте осложнений между этими операциями.

При выполнении операций на толстой кишке предпочтение должно отдаваться мануально ассистированным методикам с конверсией в открытую операцию в случае необходимости. При дальнейшем накоплении опыта и преодолении кривой обучения мануально ассистированные операции продемонстрируют явное преимущество над традиционными операциями. Переход же на лапароскопически ассистированные техники с мануально ассистированных должен осуществляться после накопления большого опыта в последних.

## Литература

1. Aalbers A.G.J. Hand-assisted or laparoscopic-assisted approach in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis / A.G.J. Aalbers, S.S.A.Y. Biere, M.I. van Berge Henegouwen, W.A. Bemelman // Surg Endosc. – 2008. – 22. – P. 1769–1780.
2. Bracale U. Laparoscopic colon resection for cancer: evidence based results / U. Bracale, M. Barone, F. Pema, P. Nastro, G. Pignata // Acta Chir Iugosl. – 2010. – 57(3). – P. 37–40.
3. Dindo D. Classification of surgical complications / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Ann Surg. – 2004. – 2. – Vol. 240. – P. 205–213.
4. Jacobs M. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) / M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein // Surg Laparosc Endosc. – 1991. – 1. – P. 144–150.
5. Litwin D.E. Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) with HandPort system: initial experience with 68 patients / D.E. Litwin, A. Darzi, J. Jakimowicz et al. // Ann Surg. – 2000. – 231. – P. 715–723.
6. Romanelli J.R. Hand-assisted laparoscopic surgery in the United States: an overview / J.R. Romanelli, J.J. Kelly, D.E. Litwin // Semin Laparosc Surg. – 2001. – 8. – P. 96–103.
7. Schadde E. Hand-assisted laparoscopic colorectal surgery (HALS) at a community hospital: a prospective analysis of 104 consecutive cases / E. Schadde, D. Smith, A.S. Alkoraishi, D.G. Begos // Surg Endosc. – 2006. – 20. – P. 1077–1082.
8. Targarona E.M. Prospective randomized trial comparing conventional laparoscopic colectomy with hand-assisted laparoscopic colectomy: applicability, immediate clinical outcome, inflammatory response and cost / E.M. Targarona, E. Gracia, J. Garriga et al. // Surg Endosc. – 16. – P. 234–239.
9. Wasserberg N. Laparoscopic colectomy for colorectal cancer / N. Wasserberg // Isr Med Assoc J. – 2010. – Sep;12(9). – P. 572–576.

## Контактная информация

Тел.: +7 (928) 321-13-35  
e-mail: bkhatsiev@yandex.ru

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Денисенко В.Л.<sup>1</sup>, Гаин Ю.М.<sup>2</sup>, Шахрай С.В.<sup>2</sup>

УДК: 616.345-006.6-036.11

<sup>1</sup> УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница»

<sup>2</sup> ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

### Резюме

Проведен анализ литературных источников и данных официальной статистики по Республике Беларусь, посвященных проблеме колоректального рака.

Проанализированы доступные источники отечественной и зарубежной литературы, касающиеся эпидемиологии колоректального рака, современных аспектов хирургического лечения его острых осложнений, а также официальные результаты лечения осложнённого колоректального рака в неспециализированных стационарах Республики Беларусь. Неуклонный рост числа больных, как в Республике Беларусь, так и во всем мире, оперирующихся в экстренном порядке по поводу разнообразных острых осложнений колоректального рака и сохраняющиеся на высоком уровне показатели летальности и инвалидности позволяют говорить о том, что эта проблема ещё очень далека от своего окончательного решения и требует к себе самого пристального внимания со стороны учёных и практических врачей самого различного профиля.

Перспективы улучшения результатов лечения осложнённого колоректального рака настоятельно требуют определения условий, разработки чётких показаний и создания оптимального алгоритма использования эндохирургических методик восстановления толстокишечного пассажа в сочетании с комплексным патогенетическим подходом, восстановлением нарушенного гомеостаза и последующей радикальной операцией, а также объективной оценки непосредственных и отдаленных результатов их совместного применения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, осложнения, толстокишечная непроходимость, перфорация, кровотечение.

Как и в большинстве экономически развитых стран мира, в Республике Беларусь в последнее время отмечается рост заболеваемости колоректальным раком, принося обществу значимые материальные потери. Стоимость комплексного лечения пациентов с этой локализацией рака составляет 6,5 млрд долл. в год (второе место после рака молочной железы, на лечение которого в развитых странах ежегодно затрачивается 6,6 миллиардов долларов). Неуклонно растёт число больных, оперируемых в экстренном порядке по поводу острых осложнений рака толстой кишки. К настоящему времени предложены различные варианты радикальных операций, выполняемых в ургентном порядке по поводу самого частого осложнения колоректального рака – obturационной кишечной непроходимости. Они включают одномоментные обструктивные резекции толстой кишки с наложением проксимальной колостомы, двухмоментные резекции кишки с опухолью и наружным отведением кишечного содержимого, двухэтапные резекции толстой кишки с опухолью с предварительным внутренним отведением кишечного содержимого посредством обходного анастомоза, трёхмоментные операции с предварительным наружным отведением кишечного содержимого. Многоэтапные вмешательства с выполнением операций типа Цейдлера-

### PROBLEMS AND PROSPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE COMPLICATIONS OF COLORECTAL CANCER

Denisenko V.L., Gain J.M., Schachray S.V.

To carry out an official statistics data analysis across Republic of Belarus, devoted to the problem of colorectal cancer.

Were analyzes: accessible sources of domestic and foreign literature pertinent to the colorectal cancer epidemiology, modern aspects of surgical treatment of its statistics and official results of treatment of colorectal cancer complications at nonspecializing Belorussian hospitals. The steadily growing of number of patients (in Belarus as in world over) who are operating in an emergency order apropos various acute complications of colorectal cancer and persistent high level of lethality and physical inability indicators make possible to say, that this problem is still remaining very far from definitive solution and demands the closes attention of various profiles scientists and practical doctors.

Prospects improvement results of complicated colorectal cancer treatment press for: definitions of conditions, workings out the accurate indications and creation of optimal algorithm of using the endosurgical techniques of colonic passage restoration in conjunction with the complex pathogenetic approach, broken homeostasis restoration and subsequent radical surgery, and also an objective assessment of the immediate and distant results of their combined application.

**Keywords:** colorectal cancer, complications, colonic impassability, perforation, bleeding.

Шлоффера по поводу осложнений колоректального рака способствуют не только экономическим потерям, они ведут к существенным социальным потерям, снижают качество жизни пациентов. Нередко ввиду выраженных метаболических изменений, прогрессирования опухолевого роста после первичного вмешательства, пациенты не дожидаются радикальной хирургической коррекции. Подобное состояние проблемы не может не волновать хирургов и онкологов, побуждая их к выработке других подходов, разработке новых направлений с использованием современных возможностей и эффективных малоинвазивных технологий, которые могут повысить эффективность и радикальность комплексного лечения заболевания.

### Введение

В конце XX – начале XXI столетия отмечается существенное увеличение числа больных раком ободочной и прямой кишок. Рак толстой кишки, по данным ВОЗ, занимает 3–4-е место в структуре онкологической заболеваемости, а количество больных с запущенными формами достигает 70%. Ежегодно в мире регистрируется более 600 тысяч новых случаев колоректального рака, половина из которых умирает [1]. Колоректальный рак составляет

15% от всех первично диагностированных опухолей различной локализации (30% из их числа представлено раком прямой кишки). В 6% случаев эта патология имеет наследственный характер. Наследственный рак толстой кишки включает в себя семейную неполипозную форму заболевания (синдром Линча), а также рак, возникший из наследственных аденоматозных и гамартомных полипов [31].

Ежегодно от колоректального рака умирает порядка 100 000 человек [3, 4, 5]. Наибольшая смертность отмечается в Чехии, Венгрии (34,3 на 100 000 населения) и Новой Зеландии (26,4), наименьшая – в США (15,2), Израиле (17,9), Нидерландах (17,7) и Болгарии (17,2) [4]. Пятилетняя выживаемость в Европе варьирует от 50% (в Швейцарии, Финляндии, Нидерландах, Испании) до 30-39% (в Италии, Дании, Великобритании, Германии и Франции) [4, 6, 7, 8, 9, 10, 5, 11]. Развитые страны мира несут огромные экономические потери, связанные с заболеваемостью колоректальным раком. Стоимость комплексного лечения пациентов с этой локализацией рака составляет 6,5 миллиардов долларов в год (второе место после рака молочной железы, на лечение которого в экономически развитых странах ежегодно затрачивается 6,6 миллиардов долларов) [4].

В России ежегодно раком толстой кишки заболевает до 60 000 человек. Прогнозируется, что в первой половине XXI века колоректальный рак прочно займёт первое место в структуре всех онкологических заболеваний [4]. Смертность от рака толстой кишки в Российской Федерации с 1990 по 1998 год увеличилась у мужчин на 6,8%, у женщин – на 7,5%, а заболеваемость за эти же годы выросла на 18,3 и 10,2%, соответственно. Следует отметить, что международные различия в статистике более выражены в отношении рака ободочной кишки, нежели рака прямой кишки [4, 5]. В первой половине 90-х годов средняя заболеваемость в Российской Федерации составила 12,3 на 100 000 населения [4]. В странах СНГ наибольший уровень заболеваемости отмечен в Украине (32,9 на 100 000 населения) [3]. Количество больных раком толстой кишки, поступающих и оперирующихся в экстренном порядке, неуклонно растёт и достигает 65% от общего числа пациентов [12]. В Беларуси частота рака ободочной кишки составляет 19,2 (у мужчин) и 20,0 (у женщин) на 100 тысяч взрослого населения. За последние 10 лет заболеваемость раком ободочной кишки возросла с 14,7 до 19,6; раком прямой кишки – с 15,8 до 18,2 на 100 тысяч взрослого населения. По данным канцер-регистра Республики Беларусь с 1990 по 2006 годы заболеваемость раком прямой кишки увеличилась в 1,4 раза (с 13,0 до 17,9 на 100 тысяч населения). Заболеваемость раком прямой кишки населения в Беларуси в 2007 году составила 19,1 на 100 тысяч населения [13].

Среди стран СНГ наименьшая заболеваемость отмечается в Туркмении (1,9) и Таджикистане (1,75 на 100 тысяч населения) [3]. Средний возраст заболевших колоректальным раком в странах СНГ был минимален

в Туркмении, Киргизии и Азербайджане (59–62 года) и максимален в России и Армении (65–68 лет). Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Республики Армения, за 2002 год рак толстой кишки делил третье место с раком лёгких и желудка у мужчин и первое – с раком грудной железы и лёгких у женщин [12].

Продолжительность жизни больных раком толстой кишки напрямую связана со степенью распространённости опухолевого процесса. При выявлении заболевания на ранних стадиях (I стадии) уровень пятилетней выживаемости достаточно высок и составляет 93,2%, однако по мере роста и метастазирования опухоли наблюдается резкое снижение данного показателя. Так, при диагностировании процесса на II стадии развития уровень пятилетней выживаемости снижается до 72,2% и составляет всего 44,3% при вовлечении в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (III стадия). При наличии отдалённых метастазов (IV стадия) показатель пятилетней выживаемости не превышает 8,1% [3, 4, 14, 15, 16, 17].

Весьма тревожным является тот факт, что на сто вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более семидесяти умерших, из них на первом году с момента установления диагноза погибает около 40%. Эта закономерность обусловлена тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% – в случаях заболевания раком прямой кишки [18].

Характерным для колоректального рака является тенденция его заметного «постарения». Около 85% случаев колоректального рака приходилось на возраст старше 55 лет. Данная форма рака крайне редко встречается у лиц до 30 лет, заболеваемость резко возрастает с увеличением возраста, достигая максимума в 70 лет и старше. За последнее время среди заболевших заметно увеличилось число пациентов старших возрастных групп. Так, больные старше 60 лет составляют 72,5%, среди которых лиц старше 70 лет 42,5%. Пожилой возраст пациентов во многом определяет и позднюю обращаемость. Не менее 66,3% больных доставляются в стационар в экстренном порядке (при этом в абсолютном большинстве случаев развившиеся осложнения стали первым проявлением болезни). В результате этого более половины пациентов госпитализируются в тяжёлом состоянии. Отягощённость сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем среди лиц пожилого и старческого возраста, страдающих колоректальным раком, приближается к 100% [3, 4, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22].

До настоящего времени хирургическая тактика при возникновении осложнений со стороны опухолей толстой кишки продолжает оставаться предметом оживлённой дискуссии. Отсутствие единых взглядов хирургов и онкологов на вопросы оперативной тактики при развитии ряда острых осложнений колоректального рака, обще-

принятых подходов к выбору методов хирургической коррекции и завершения операции, побуждая к дальнейшему научному поиску и изучению возможности реализации новых эффективных лечебных направлений.

### Материалы и методы

Проанализированы доступные источники отечественной и зарубежной литературы, касающиеся эпидемиологии колоректального рака в различных странах мира, современных аспектов хирургического лечения его острых осложнений, а также сведения, касающиеся официальной статистики и результатов хирургического лечения острых осложнений рака толстой кишки в Республике Беларусь. При этом анализу подвергнуты результаты официальных отчётов главных специалистов всех регионов республики, касающихся результатов лечения 15 114 пациентов с различными осложнениями колоректального рака в 2010 году и официальных данных Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2005–2010 гг.

**Результаты и обсуждение.** По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2005–2010 гг. отмечается рост смертности от колоректального рака (таблица 1, рисунок 1–2).

В Республике Беларусь в 2010 году отмечен рост числа зарегистрированных пациентов с раком ободочной и прямой кишки. Количество пациентов, состоящих в настоящее время на учёте по поводу рака правой половины ободочной кишки – 3 152 (20%), рака левой половины ободочной кишки – 4 687 (31%), рака ректосигмоидного отдела – 1 455 (10%), рака прямой кишки – 5 820 (39%). Наибольшая заболеваемость колоректальным раком отмечается в Гомельской области, а наименьшая – в Гродненской. В 2010 году в Республике Беларусь оперировано в плановом порядке по поводу рака правой половины ободочной кишки – 289 пациентов (20%), по поводу рака левой половины ободочной кишки, составило 374 человек (26%), по поводу рака ректосигмоидного отдела – 247 (17%) и по поводу рака прямой кишки – 514 (36%). В Республике Беларусь отмечен рост экстренных вмешательств по поводу острых осложнений рака толстой кишки, которые составили 24% по отношению к плановым операциям (рисунок 3). Наибольшее количество операций, выполненных в экстренном порядке по поводу острых осложнений колоректального рака, зарегистрировано в Гродненской области, наименьшее – в Витебской. При этом во всех экстренных ситуациях (100% случаев) развитие острых осложнений стало первым клиническим признаком колоректального рака.

Одним из ведущих направлений лечения колоректального рака на протяжении длительного промежутка времени остаётся хирургический метод. Принципы планового хирургического лечения заболевания не изменились за много лет и состоят в удалении опухоли с проксимальным и дистальным запасом визуально неизменённой кишки (для ликвидации подслизистой

Табл. 1. Смертность от колоректального рака в Республике Беларусь

Год	Абсолютные числа			
	всего	трудоспособное население	старше трудоспособного возраста	
			всего	в т.ч. старше 70 лет
2005	2145	364	1781	1127
2006	2157	353	1804	1180
2007	2047	318	1728	1096
2008	2280	369	1911	1241
2009	2173	336	1836	1193
2010	2290	360	1930	1320

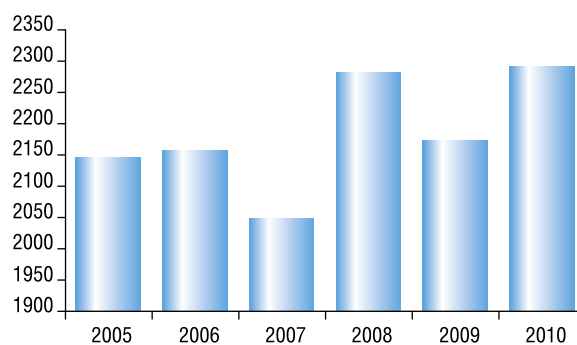


Рис. 1. Смертность от колоректального рака в Республике Беларусь

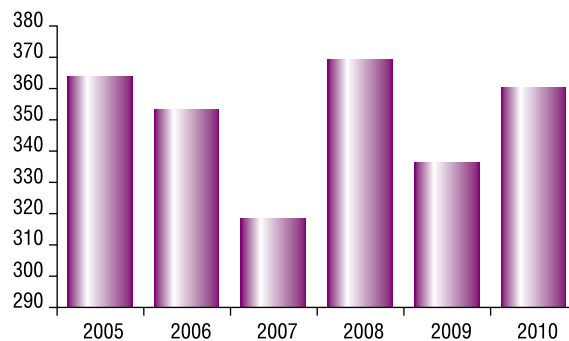
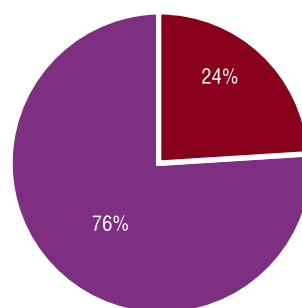


Рис. 2. Смертность трудоспособного населения от колоректального рака в Республике Беларусь



■ доля экстренных оперативных вмешательств  
■ доля плановых оперативных вмешательств

Рис. 3. Соотношение плановых и экстренных оперативных вмешательств по поводу рака толстой кишки

лимфатической инвазии опухолевых клеток); эксцизии региональных брыжеечных лимфоузлов; визуальном интраоперационном стадировании болезни; стремлении минимизировать постхирургические функциональные нарушения пищеварения.

По современным данным, резектабельность рака ободочной кишки составляет 70–80%, а послеоперационная летальность достигает 5% [23, 24]. Общая пятилетняя выживаемость при этом варьирует от 50 до 70% в разных центрах. Результаты хирургических операций при раке ободочной кишки в первую очередь зависят от вовлеченности в опухолевый процесс лимфоузлов и стадийности патологического процесса по С.Е. Dukes (1932) [25]. При Dukes A и отсутствии поражения регионарных лимфоузлов 5 лет переживают 90% пациентов, но когда опухоль прорастает мышечный слой кишки (Dukes B), этот срок переживает только 80% больных. При Dukes C этот показатель снижается до 60%. Если во время операции были удалены пораженные раковой опухолью лимфоузлы, пятилетняя выживаемость различается в зависимости от степени инвазии опухолью стенки кишки – 74% (Dukes A), 48% (Dukes B) – 30% (Dukes C) [24]. Результаты хирургического лечения рака прямой кишки также зависят от вовлеченности лимфоузлов и поражения кишечной стенки в соответствии с классификацией Dukes. В настоящее время считается, что средняя пятилетняя выживаемость при хирургическом раке прямой кишки составляет около 50%. Местные рецидивы возникают у 10% оперированных больных (обычно в первые два года после вмешательства) [24].

Поздняя диагностика заболевания приводит к значительному числу случаев поступления пациентов в клинику с осложненными формами колоректального рака. К «осложненному раку» относят опухоли толстой кишки с развитием обтурационной толстокишечной непроходимости, параканкротных гнойно-воспалительных осложнений (толстокишечных и параректальных свищей, паракольных абсцессов), перфораций, кровотечений, а также инвазии опухоли в соседние органы и анатомические образования (мочевой пузырь, сегменты тонкой и толстой кишки, влагалище и т.д.) [26, 27, 28]. При этом в абсолютном большинстве случаев пациенты госпитализируются и подвергаются хирургическому лечению в общехирургических стационарах.

Наиболее частыми осложнениями рака толстой кишки являются обтурационная кишечная непроходимость (20–85,5%) и перифокальные гнойно-воспалительные процессы (5–29,9%) [29, 23, 30]. Обтурационная кишечная непроходимость является одним из частых осложнений в течении рака толстой кишки. Она развивается у 26,4–69% больных колоректальным раком [31, 32, 29]. На её возникновение и прогрессирование влияет ряд факторов и, прежде всего, локализация, анатомические формы и стадия опухолевого процесса. Наиболее характерно это осложнение для опухолей левых отделов толстой кишки (67–72%), что связано с особенностями местного роста

(эндофитный, циркулярный), спецификой интрамурального лимфооттока, а также большей плотностью опухоли этой локализации и меньшим диаметром кишки [31].

Как в странах СНГ, так и в других странах мира, в большинстве случаев пациенты с обтурационным илеусом – лица пожилого и старческого возраста со значительным «букетом» сопутствующих заболеваний (нередко, в стадии декомпенсации). В 2010 году в Республике Беларусь оперировано в экстренном порядке по поводу острых осложнений колоректального рака 36 человек, при этом во II стадии заболевания оперировано 12 человек (33%), в III стадии – 11 (31%) и в IV стадии – 13 (36%) (рисунок 4).

Пациенты, оперированные в экстренном порядке по поводу острых осложнений колоректального рака, имели ряд сопутствующих заболеваний (рисунок 5). Около половины всех наблюдений представлено заболеваниями в запущенной стадии (III–IV).

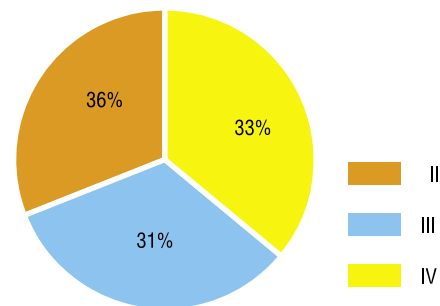


Рис. 4. Стадии опухолевого процесса у пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу колоректального рака



Рис. 5. Сопутствующая патология у пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу колоректального рака

Главной клинической особенностью опухолевой толстокишечной непроходимости являлась стёртость клинической симптоматики на ранних этапах развития болезни и достаточно высокая вероятность успеха консервативных мероприятий по разрешению илеуса (по данным различных авторов показатель эффективности консервативной терапии варьирует от 14 до 60%) [34, 33, 31]. Анатомическим субстратом обозначенной особенности в большинстве случаев является отсутствие полного перекрытия кишки растущей опухолью.

Присутствие канала в опухоли предоставляет пациенту шанс на успех консервативной терапии. Это и обуславливает порой неоднозначный подход к лечению больных с обтурационным илеусом опухолевого генеза [31]. Значение этого аспекта чрезвычайно велико, поскольку эффективность консервативного разрешения непроходимости кишечника даёт в руки хирурга возможность выполнить радикальное отсроченное вмешательство при стабилизации состояния больного. До настоящего времени хирурги не определились – а сколько можно консервативно лечить больного с опухолевым толстокишечным илеусом? В этом плане весьма показательным является опыт профессора Г.В. Пахомовой (2000), убедительно показавшей, что консервативные мероприятия, проводимые в течение 12–22 часов, и связанная с ними задержка операции, не ухудшают состояния больных [35]. Ещё более патогенетически обоснованным является способ оценки продолжительности консервативных мероприятий, основанный на оценке уровня интраабдоминальной гипертензии [36].

В мире хирургическая тактика при обтурирующих опухолях толстой кишки уже давно является предметом оживлённых дискуссий. Ещё в 1913 году на XIII съезде хирургов было принято положение о выполнении многоэтапных оперативных вмешательств при лечении осложнённых форм заболевания, с наложением на первом этапе разгрузочной колостомы. Такая тактика получила широкое распространение, что было обусловлено высоким уровнем летальности после первично-радикальных вмешательств. Дальнейшее развитие медицины, достижения анестезиологии и оперативной техники позволили пересмотреть эти положения. Сейчас большинство хирургов при осложнениях колоректального рака предпочитает выполнять вмешательства с первичным удалением опухоли, что обеспечивает значительное снижение интоксикации в послеоперационном периоде и препятствует дальнейшему росту и диссеминации злокачественного процесса [37, 29, 23, 30].

В настоящее время в Республике Беларусь в плановом порядке оперируется по поводу колоректального рака 76% пациентов, а в экстренном – 24% пациентов (данные 2010 года). Операции, произведенные в экстренном порядке (с удалением или без удаления опухоли), в 98% случаев заканчиваются выведением разгрузочной стомы.

В хирургическом лечении колоректального рака, осложнённого обтурационной непроходимостью ки-

шечника, паллиативные и симптоматические операции выполняются почти в 44% случаев, а послеоперационная летальность при этом достигает 46,5% [33]. Ряд хирургов [27, 38] считает целесообразным выполнять многоэтапные оперативные вмешательства: на первом этапе — накладывать декомпрессионную цеко- или колостому, в последующем — удалять опухоль и восстанавливать непрерывность кишки. Такой тактики придерживаются у больных с повышенным операционным риском, обусловленным тяжёлым общим состоянием, выраженной интоксикацией, наличием декомпенсированных сопутствующих заболеваний, в пожилом и старческом возрасте.

Одним из вариантов наложения разгрузочной колостомы является операция с использованием лапароскопической техники. При этом на первом этапе выполняется лапароскопическое наложение колостомы. После купирования признаков явлений кишечной непроходимости и стабилизации состояния, выполняется дополнительное обследование, и в среднем через 14–18 суток, производится радикальное хирургическое вмешательство (с ликвидацией или под прикрытием стомы). При этом у пациентов, перенесших малоинвазивное хирургическое вмешательство, отмечается значительно более лёгкое течение послеоперационного периода [24].

Другие хирурги [39] предпочитают первичную резекцию кишки с опухолью и формированием проксимальной колостомы (по типу операции Гартмана). В Республике Беларусь такой вид вмешательства выполняется в 19% случаев. Вместе с тем, остаётся высокой частота развития параколостомических осложнений (грыжи, эвентрации, абсцесса, флегмоны брюшной стенки) и стенозов кишки в зоне стомы [40]. После операции типа Гартмана больные также нуждаются в повторном оперативном лечении с целью восстановления непрерывности пищеварительного тракта, которое в 40–72% наблюдений в силу различных причин становится невозможным [41].

Третьи хирурги используют дифференцированную хирургическую тактику, учитывающую особенности патогенеза и выраженность кишечной непроходимости, что позволяет улучшить непосредственные результаты лечения. При компенсированной и субкомпенсированной обтурационной непроходимости кишечника возможно выполнение радикальных вмешательств с первичным наложением толстокишечного анастомоза. При декомпенсированной стадии непроходимости кишечника показано выполнение вмешательств с первичным удалением опухоли, завершающихся наложением колостомы. В случаях обтурационной непроходимости кишечника, осложнённой перфорацией и перитонитом, наиболее часто выполняют обструктивную резекцию кишки с опухолью или наложение разгрузочной колостомы [42].

При правосторонней локализации опухоли наиболее часто выполняют правостороннюю гемиколэктомию с наложением илеотрансверзоанастомоза или формирование разгрузочной илестомы [39]. В отдельных случаях



возможно формирование обходного анастомоза [29, 27, 23]. В Республике Беларусь в экстренном порядке правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза и формированием разгрузочной илеостомы выполняется в 5% случаев.

Несмотря на все современные достижения и в настоящее время в странах СНГ послеоперационная летальность при колоректальном раке, осложнённом obturационной непроходимостью кишечника, достигает 31,3–52%, и даже при предшествующем консервативном разрешении непроходимости этот показатель снижается только в два раза. После паллиативных операций летальность в два раза выше, чем после радикальных [43, 34, 31]. В Республике Беларусь послеоперационная летальность после выполнения экстренных операций по поводу острых осложнений колоректального рака в 2010 году составила 1,2%.

Основной задачей хирургического вмешательства при obturационной толстокишечной непроходимости на первом этапе, наряду с устранением илеуса, является опорожнение проксимальных отделов кишечника от застойного содержимого. Эта задача может быть решена двумя путями – наложением свища (колостомы) для отведения кишечного содержимого наружу или формированием обходного анастомоза для внутренней декомпрессии кишечника. Каждое из этих вмешательств может быть окончательным (обычно при раке IV стадии) или временным, производимым для подготовки больного к последующим этапам хирургического лечения. Эти оперативные вмешательства носят паллиативный характер и направлены, прежде всего, на устранение непосредственной угрозы жизни больному, возникшей в результате непроходимости толстой кишки [29, 27, 23].

В ряде случаев реканализацию опухоли (с целью сохранения или восстановления естественного пассажа кишечного содержимого) выполняют с использованием различных методик: баллонной дилатации с постановкой специальных пластиковых внутрипросветных дренажей [44], криодеструкции опухоли [45], электрокоагуляции [46] или лазерной абляции [47, 36]. Все эти способы не лишены недостатков. Так, проведение эндоскопической реканализации ограничено длиной ректоскопа и возможно только при опухолях прямой кишки. Применение этих способов осуществимо преимущественно в плановой хирургии (без признаков выраженного илеуса). В большинстве случаев они используются с паллиативной целью для уменьшения симптомов заболевания при запущенном онкологическом процессе.

Внедрение лапароскопической хирургии позволяет оптимизировать тактику ведения больных с острой толстокишечной непроходимостью. Сроки выполнения II этапа хирургического вмешательства с применением лапароскопических технологий сокращаются до 7 суток после I этапа. Удельный вес радикальных вмешательств, при использовании лапароскопической техники после II этапа высокий, он составляет 67,6% (против 55,7% при

традиционной технике). Применение эндовидеохирургии в данной области является перспективным направлением, позволяющим улучшить ближайшие и отдалённые результаты лечения пациентов со стомой [48, 49].

Сроки пребывания в стационаре в Республике Беларусь пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу осложнений колоректального рака, в 2010 году составили  $19,2 \pm 5,9$  койко-дней.

Исходя из официальных отчётов главных специалистов всех областей Республики Беларусь можно сделать вывод, что в настоящее время отсутствует единая тактика лечения острых осложнений колоректального рака, что приводит к неоднородным результатам лечения и неоднозначным последствиям.

### Заключение

Неуклонный рост числа больных, оперирующихся в экстренном порядке по поводу разнообразных острых осложнений колоректального рака, и сохраняющиеся на высоком уровне показатели летальности и инвалидности, как в Республике Беларусь, так и во всем мире, позволяют говорить о том, что эта проблема ещё очень далека от своего окончательного решения и требует к себе самого пристального внимания со стороны учёных и практических врачей самого различного профиля.

При хирургическом лечении колоректального рака отдалённые результаты остаются малоутешительными (особенно это касается такой локализации, как рак прямой кишки). По сравнению с комбинированными методами лечения колоректального рака (в первую очередь, с применением предоперационной лучевой терапии и/или адьювантной цитостатической терапией), при чисто хирургическом вмешательстве (несмотря на высокую степень радикальности вмешательства), отмечается увеличение количества местных и региональных рецидивов со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Развитие ряда серьёзных осложнений злокачественного поражения толстой кишки практически исключает возможность проведения неoadьювантного лечения. Более того, при выполнении одномоментного хирургического вмешательства по поводу осложнённого колоректального рака значительно ухудшаются непосредственные результаты лечения, что выражается в увеличении вероятности выполнения обструктивных вариантов оперативного удаления опухолей толстой кишки, возрастании уровня послеоперационной летальности и числа осложнений, отмечающихся в 25–54,5% случаях. В результате этого многоэтапность вмешательства или неудовлетворительный исход первичного оперативного вмешательства, не только существенно снижает качество жизни пролеченных больных, но и не позволяет осуществить адьювантный этап комбинированного лечения.

Исходя из вышеизложенных положений, особую значимость приобретает разработка методов декомпрессии и дооперационной подготовки отделов кишечника,

располагающихся проксимальнее опухоли. В настоящее время, наиболее перспективными методами восстановления толстокишечного пассажа, нормализации кишечного биоценоза и восстановления обусловленных илеусом нарушений гомеостаза являются малоинвазивные эндохирургические методики. В первую очередь, наиболее перспективными направлениями выглядят восстановление просвета окклюзированной опухолью кишки путём эндоскопической реканализации, стентирования опухолевого стеноза толстой кишки, а также наложение колостомы лапароскопическим доступом. Вместе с тем, несмотря на широкое распространение эндоскопических технологий в хирургической практике, конкретный алгоритм их применения при лечении осложнённого колоректального рака до настоящего времени не разработан, не изучены возможности использования эндохирургических технологий в сочетании с другими вариантами интенсивного интестинального лечения.

Ввиду всего вышеизложенного, перспективы улучшения результатов лечения осложнённого колоректального рака настоятельно требуют определения условий, разработки чётких показаний и создания оптимального алгоритма использования эндохирургических методик восстановления толстокишечного пассажа в сочетании с комплексным патогенетическим подходом, восстановлением нарушенного гомеостаза и функционального состояния органов и систем больного с последующей радикальной операцией, а также объективной оценки непосредственных и отдаленных результатов их совместного применения.

#### Литература

- Mortality Database 1994–1997, WHO, 1999.
- Рак толстой кишки – состояние проблемы / И.С. Базин [и др.] // Русский мед. журн. – 2003. – Том. 11, № 11. – Источник доступа: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t11/n11/674.htm>.
- Аксель Е.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) / Е.М. Аксель, Н.М. Барулина // Рос. онкологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 40–46.
- Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости / М.Д. Ханевич [и др.]. – СПб.: Аграф+, 2008. – 136 с.
- Parkin D.M. Global cancer statistics / D.M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay // *Ca.* – 1999. – P. 49–33.
- Adenocarcinoma of the colon and rectum. In «Cancer Medicine» / B.T. Motwani [et al.] // Eds. Holland J.F. et al. – 1997. – P. 2029–2072.
- Anonymous. Long term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer. Swiss Group for Clinical Cancer Research // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 349–353.
- Dunlop M. Colorectal cancer / M. Dunlop // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 314. – P. 18–82–1885.
- Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis / R.A. Audisio [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – № 3. – P. 349.
- Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: clinical features and survival / T. Myrhyo [et al.] // *Progr. Colorect. Cane.* – 1998. – Vol. 2. – P. 1–12.
- Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer / W.E. Longo [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 83–91.
- Материалы 2-го съезда колопроктологов Украины с международным участием (1–2 ноября 2006 года). – К.: Медицина, 2006.
- Кохнюк В.Т. Колоректальный рак / В.Т. Кохнюк. – Минск.: Харвест, 2005. – 384 с.
- Беляев А.М. Возможности нестандартных подходов к лечению острой толстокишечной непроходимости / А.М. Беляев, С.Ю. Дворецкий // *Материалы науч.-практ. конф. «Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии».* – СПб.: Аграф+, 2007. – С. 63–64.
- Брюсов П.Г. Проблемы лечения рака ободочной кишки, осложнённого острой кишечной непроходимостью / П.Г. Брюсов, Ю.П. Малахов // Всероссийская конференция хирургов «Совершенствование специализированной медицинской помощи, в многопрофильном стационаре», посвящённая 80-летию юбилею профессора Петрова В.П. – Красноросск, 2004. – С. 65–67.
- Гринёв М.В. Выбор адекватной хирургической тактики при острой кишечной непроходимости / М.В. Гринёв, М.Д. Ханевич // *Итоги и перспективы скорой медицинской помощи при неотложных состояниях и травмах: Сборник научных трудов НИИ скорой помощи им. И. И. Джanelидзе.* – СПб., 1992. – С. 69–70.
- Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки / Б.С. Брискин [и др.] // *Хирургия.* 1999. № 5. – С. 37–40.
- Давыдов М.И. Эпидемиологические новообразования в России и странах СНГ в 2000 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2002. – С. 281.
- Акопян А.С. Непосредственные результаты субтотальной колэктомии при острой кишечной непроходимости с левосторонней локализацией опухоли / А.С. Акопян, Т.Г. Багдасарян // *Матер. науч. прак. конф. «Актуальные проблемы колопроктологии».* – М: ИД МЕДПРАКТИКА – М 2005. – С. 155–156.
- Воробей А.В. Реабилитация больных с энтеростомами / А.В. Воробей // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998. – Том 8, № 3. – С. 68–75.
- Ерюхин И.А. Механизмы формирования эндотоксикоза при перитоните / И.А. Ерюхин, М.Д. Ханевич // *Труды Военно-медицинской академии.* – СПб., 1994. – С. 128–132.
- Местно-распространённый рак ободочной кишки / Г.И. Воробьёв [и др.] // *Вопр. онкол.* 1991. – Том 37, № 7–8. – С. 864–869.
- Яицкий Н.А. Опухоли толстой кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, С.В. Васильев. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 153–206.
- Cohen A.M. Colorectal cancer. In «Cancer Principle a Practice of oncology» / A.M. Cohen, B. Shank, M.A. Friedman // Eds. DeVita V.S., et al. – 1989. – P. 895–964.
- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed. / S.B. Edge [et al.]. (Eds). – New York: Springer, 2010. – 143 p.
- Александров В.Б. Рак прямой кишки / В.Б. Александров. – М.: Вузовская книга, 2001. – 208 с.
- Неотложная хирургия при раке толстой кишки / Н.Н. Александров [и др.]. – Минск: Беларусь, 1980. – 303 с.
- Шелехов А.В. Эндохирургические технологии в комбинированном лечении осложнённых форм колоректального рака / А.В. Шелехов; 14.0014; дис. ... доктора мед. наук. – Томск: ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2009. – 251 с.
- Клиническая оперативная колопроктология // под ред. В.Д. Федорова, Г.И. Воробьёва, В.Л. Ривкина. – М.: ГНЦ проктологии, 1994. – 432 с.
- Guillem J. Surgical treatment of colorectal cancer / J. Guillem, P. Philip, A. Cohen // *CA Cancer J. Clin.* – 1997. – Vol. 47, № 2. – P. 113–128.
- Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / М.И. Кузьмин-Крутецкий [и др.] // *РЖГК. Новости колопроктологии.* – 2010. – № 3. – С. 73–76.
- Ефимов Г.А. Осложнённый рак ободочной кишки / Г.А. Ефимов, Ю.М. Ушаков. – М., 1984. – 151 с.
- Буянов В.М. Современное состояние вопросов диагностики, тактики и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости / В.М. Буянов, С.С. Маскин // *Анналы хир.* – 1999. – № 2. – С. 23–31.
- Брискин Б.С. Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки / Б.С. Брискин, Г.М. Смаков, А.С. Бородин // *Хирургия.* – 1999. – № 5. – С. 37–40.
- Пахомова Г.А. Субтотальная колэктомия в лечении обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г.А. Пахомова // *Проблемы колопроктологии.* – М., 2000. – 380 с.
- Диагностика и хирургическое лечение острой толстокишечной непроходимости, осложнённой интраабдоминальной гипертензией / В.М. Тимербулатов [и др.] // *Креативная хирургия и онкология.* – 2010. – № 2. – С. 4–11.
- Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость: руководство для врачей / И.А. Ерюхин, В.П. Петров, М.Д. Ханевич. – СПб.: Питер, 1999. – 448 с.
- Подловченко Т.Г. Рак левой половины ободочной кишки, осложнённый кишечной непроходимостью / Т.Г. Подловченко, Г.В. Пахомова // *Проблемы колопроктологии; вып. 18.* – М., 2002. – С. 396–399.
- К вопросу о тактике лечения больных с осложнёнными формами рака толстой кишки на современном этапе / Сидоренко Ю.С. [и др.] // *Проблемы колопроктологии; вып. 18.* – М., 2002. – С. 432–438.

40. Le dermatiti peristamoli. Considerazioni eziopato genetiche, cliniche e terapeutiche a proposito di 102 casi / B. Cola [et al.] // *Minerva chir.* – 1984. – Vol. 39, № 22. – P. 1565–1570.
41. Ling L., Aberg Th. Hartmann procedure / Ling L., Aberg Th. // *Acta chir. Scand.* – 1984. – Vol. 150. – P. 413–417.
42. Маханьков Д.О. Тактика лечения больных злокачественными новообразованиями левой половины толстой кишки, осложнёнными обтурационной кишечной непроходимостью / Д.О. Маханьков, А.В. Важенин, С.Ю. Сидельников // *Сибирский онкологический журнал.* – 2007. – Том 21, № 1. – С. 63–66.
43. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза / С.А. Алиев // *Вестн. Хир.* – 1998. – Том 157, № 6. – С. 34–39.
44. Raco V. Temporary colostomy – an outmoded procedure? / V. Raco, R. Ger // *Dis. Colon rectum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 904–907.
45. Sardi A. Cryosurgery: adjuvant treatment at the time of resection of a pelvic recurrence in rectal cancer / A. Sardi, H. Ojeda, E. Barco // *Am. Surg.* – 1999. – Vol. 65. – P. 1088–1091.
46. Cancer of the rectum – palliative endoscopic treatment / K.D. Rupp [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 21. – P. 644–647.
47. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies / M. Cuffy [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 13, № 2–3. – P. 149–157.
48. Related Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma / S. Yamamoto [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45, № 12. – P. 1648–1654.
49. Зубарев П.Н. Тактика хирургического лечения рака дистальных отделов толстой кишки / П.Н. Зубарев, И.Г. Игнатович, Г.И. Синенченко // *Вестн. хирургии.* – 1998. – Том 157, № 5. – С. 20–22.

---

### Контактная информация

Денисенко Валерий Ларионович  
210015, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Некрасова, д. 10  
Тел.: +375 (212) 37-82-47  
e-mail: boln\_priemn@vitebsk.by

## ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ТРАВМАХ ТАЗА

Тюрин М.В., Кажанов И.В., Мануковский В.А., Ганин В.Н., Денисов А.В.

УДК: 616.718.19-001-036.11-089-035

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

### Резюме

Проведен анализ частоты, структуры, основных обстоятельств получения нестабильных переломов таза у 148 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Оценены результаты лечения 65 пострадавших с применением традиционных методик и 83 – с применением многоэтапной хирургической тактики. Выявлено, что применение во время первого этапа хирургического лечения методов внешней фиксации переломов таза и активной хирургической тактики приводит к снижению уровня летальности от жизнеугрожающих последствий повреждения в 2,6 раза. Определена значимость внебрюшинной тампонады таза у гемодинамически нестабильных пациентов с тазовыми переломами. Разработана шкала расчета вероятности летальности при сочетанной травме таза, позволяющая в короткие сроки определить оптимальный лечебный алгоритм у данной группы пострадавших. Так, при значении индекса 15 баллов и более вероятность летального исхода превышает 70% ( $p < 0,05$ ), что определяет целесообразность применения в оперативном лечении таких пострадавших активной хирургической тактики, направленной на остановку продолжающегося кровотечения в виде тазовой тампонады. Изучены ближайшие анатомо-функциональные результаты внедрения многоэтапной хирургической тактики.

**Ключевые слова:** переломы тазового кольца, тазовая тампонада, ближайшие результаты лечения, политравма.

Нестабильные повреждения тазового кольца относятся к наиболее тяжелым разрушениям опорно-двигательного аппарата и требуют проведения неотложных и эффективных лечебных мероприятий [14, 19, 22]. В травмоцентрах первого уровня частота встречаемости повреждения таза одновременно с механической и гемодинамической нестабильностью, требующих применение тактики «damage control», составляет 1–2% [13, 14]. Повреждения таза встречаются от 18 до 38% случаев среди сочетанных травм таза и сопровождаются возникновением жизнеугрожающих последствий в виде продолжающегося внутритазового кровотечения в 69,0–78,1% [1, 2, 3, 4, 7, 16, 20]. Несмотря на очевидные успехи в развитии методов диагностики и лечения, летальность у пострадавших со стабильной гемодинамикой может составлять 3%, а в случае её дестабилизации достигает 38% [11, 17, 18, 22, 23].

В настоящее время предложены различные варианты неотложного хирургического лечения нестабильных переломов костей таза [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 24, 25]. Однако многие вопросы лечения данной группы пострадавших остаются спорными и требуют дальнейшего изучения.

### Материал и методы

Проведен анализ клинических наблюдений 148 пострадавших при сочетанной травме таза, находившихся на стационарном лечении в клинике военной полевой хирургии Военно-медицинской академии им.

### FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF THE UNSTABLE PELVIC FRACTURES

Tyurin M.V., Kazhanov I.V., Manukovsky V.A., Ganin V.N., Denisov A.V.

The analysis of the frequency, structure and circumstances of the unstable pelvic fractures in 148 victims, as well as evaluated the results of treatment 65 patients using conventional techniques and 83 with multiphase surgical tactic. Application during the first stage of surgical treatment of devices of external fixation and active surgical tactic leads to level decrease mortality from complication of damage in 2,6 times. The importance of ways of extraperitoneal pelvic packing is defined at treatment of the hemodynamically unstable patients with pelvic fractures. The scale of calculation of probability of the forecast death rate of multiple trauma of a pelvis allows to be defined in short terms with medical algorithm at victims with haemodynamic instability. At value of an index of 15 points and more the probability of a lethal outcome exceeds 70% ( $p < 0,05$ ). Accordingly, in such cases, in operative treatment by the victim it was expedient to apply the active surgical tactic directed on a stop proceeding of a bleeding in a kind of pelvic packing. The immediate results of introduction of two tactics of treatment are studied.

**Keywords:** pelvic ring fractures, pelvic packing, the immediate outcome, multiple trauma.

С.М. Кирова. Из них 83 пострадавших составили массив клинических наблюдений, в лечении которых положена концепция тактики многоэтапного хирургического лечения, 65 – массив ретроспективного анализа лечения с применением традиционных консервативных способов. Обстоятельства получения травмы пострадавшими были следующие: падение с высоты – 46 (31,1%), дорожно-транспортное происшествие – 93 (62,8%), сдавление – 9 (6,1%).

Мужчин было 78 (52,7%), а женщин – 70 (47,3%). В возрастной структуре преобладали пострадавшие 20–59 лет – 114 (77,0%).

Для статистической обработки был использован пакет офисных программ Microsoft Office Excel 2007. Производилось определение средних значений ( $M$ ), средней арифметической ошибки ( $m$ ). При оценке существенности различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности ( $p$ ) по критериям Стьюдента ( $T$ ). За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В реанимационно-диагностическом блоке приемного отделения всем пострадавшим при поступлении в клинику выполняли необходимый и определенный для каждой области тела объем клинических, лабораторных, инструментальных и лучевых методов обследования по разработанному в клинике и формализованному в истории болезни алгоритму.

Консервативное лечение было использовано у 65 (43,9%) пострадавших, что заключаюся в применении скелетного вытяжения – 35 (52,8%), стягивании таза ко-сыночной повязкой или поясами, в лечении положением в кровати – 30 (46,2%), назначении обезболивающих и антикоагулянтов. У 43 (66,2%) пострадавших выполнены оперативные вмешательства на других областях тела: груди – 34,6%, животе – 23,3%, конечностях – 8,3%, 24,4% – повреждения тазовых органов.

Тактика многоэтапного хирургического лечения применялась в лечении 83 (56,1%) пострадавших:

- 1 этап – первичная неотложная операция в сокращенном объеме;
- 2 этап – интенсивная терапия до стабилизации жизненно важных функций организма;
- 3 этап – повторное планируемое оперативное вмешательство по коррекции всех повреждений.

Основная задача первого этапа заключалась в окончательной остановке кровотечения. В ходе этого этапа сразу при поступлении пострадавших начиналось проведение интенсивной противошоковой терапии одновременно с неотложными диагностическими мероприятиями. В первую очередь определялись с наличием вероятных источников продолжающегося массивного кровотечения. Основными источниками кровотечения при переломах костей таза и повреждениях крестца считались: венозные сплетения – до 80–90%, особенно локализующиеся в области крестца; поврежденные артериальные сосуды – до 10–20% от всех кровотечений при переломах таза; губчатая субстанция поврежденных костей; внутренние органы (органы брюшной и грудной полостей).

Тяжесть травмы и состояние пострадавшего, а также прогноз его выживания в ряде наблюдений зависели не только от вида нестабильного перелома костей таза, но и от сочетанной травмы других органов и сегментов. Поэтому в таких ситуациях очередность хирургических вмешательств определяли по ведущему патогенетическому фактору.

Ключевыми моментами, обеспечивающими контроль за кровотечением, считались: обнаружение источника кровотечения, выбор средств для его остановки, проведение противошоковых мероприятий, применение

наружного фиксатора для стабилизации перелома тазового кольца и выполнение тазовой тампонады в случае отсутствия положительной динамики, а также коррекция общего состояния пострадавшего (коррекция гипотермии, ацидоза, коагулопатии и т.д.).

Хирургическое лечение пострадавших при сочетанной травме таза с повреждением крестца в условиях травмоцентра 1-го уровня состояло из проведения неотложных, срочных, отсроченных и плановых мероприятий.

При оказании специализированной хирургической помощи неотложные и срочные мероприятия подразумевали выделение трех групп пострадавших с сочетанной травмой таза (таблица 1).

У пострадавших первой и второй групп были признаки гемодинамической нестабильности. Термин «гемодинамическая стабильность» означал сохранение в пределах нормы основных показателей состояния организма только за счет объема вливаемой жидкости/вводимых растворов. В этих двух группах у пострадавших на начальном этапе стабилизировались рамкой Ганца задние структуры поврежденного тазового кольца. В первой группе при сохраняющейся гемодинамической нестабильности дополнительно выполняли тазовую тампонаду. Основным условием ее применения было достижение предварительной механической стабильности поврежденного таза.

Первая группа включала 7 (8,4%) пострадавших с продолжающимся внутритазовым кровотечением при наличии крайне тяжелого и терминального общего состояния. В данной группе пострадавших среднее значение тяжести повреждения по шкале «ВПХ-П (МТ)» составило  $(26,1 \pm 4,3)$  баллов, что соответствовало крайне тяжелому повреждению, а тяжесть повреждения таза –  $(7,2 \pm 0,5)$  баллов. Количественное выражение тяжести состояния по шкале «ВПХ-СП» –  $42,5 \pm 1,3$  баллов (состояние крайне тяжелое). Значение индекса вероятности развития летального исхода было более 15 баллов и составило  $17,1 \pm 2,1$  баллов.

С целью остановки продолжающегося кровотечения параллельно с началом реанимационных и противошоковых мероприятий (катетеризация магистральных вен, струйная инфузионная терапия, интубация трахеи или трахеостомия, ИВЛ) пострадавшим выполнялись

Табл. 1. Распределение пострадавших в зависимости от выполненных мероприятий на первом этапе хирургического лечения

Исследуемые показатели	Массив клинического анализа (n = 83)			Достоверность различий в группах
	Первая группа (n = 7)	Вторая группа (n = 31)	Третья группа (n = 45)	
Тип ротационно-нестабильные	0	4 (87,1%)	41 (91,1%)	–
Тип вертикально-нестабильные	7 (100,0%)	27 (12,9%)	4 (8,9%)	–
Тяжесть повреждения по шкале «ВПХ-П (МТ)», баллы	$26,1 \pm 4,3$	$21,8 \pm 6,5$	$12,4 \pm 2,7$	$p < 0,05$
Тяжесть повреждения таза по шкале «ВПХ-П (МТ)», баллы	$7,2 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,6$	$p < 0,05$
Тяжесть состояния по шкале «ВПХ-СП», баллы	$42,5 \pm 1,3$	$35,7 \pm 1,2$	$26,5 \pm 1,8$	$p < 0,05$
Индекс вероятности развития летального исхода, баллы	$17,1 \pm 2,1$	$13,2 \pm 1,3$	$7,3 \pm 1,4$	$p < 0,05$
Летальность от жизнеугрожающих последствий повреждений, %	3 (42,8%)	5 (16,1%)	–	$p < 0,05$

неотложных хирургических вмешательств. Диагностика при этом сводилась к выявлению клинических признаков переломов костей тазового кольца, повреждений внутренних структур таза и проводилась одновременно с подготовкой к операции. Оперативное пособие, после выполнения обзорных рентгенограмм таза и груди, заключалось в стабилизации задних структур таза рамой Ганца с последующим исключением других источников кровотечения (ультразвуковое исследование органов брюшной и плевральных полостей, лапароцентез, диагностическая лапароскопия, исключение повреждений периферических магистральных артерий шеи и конечностей), обеспечении доступа к источнику кровотечения в виде лапаротомии – в 4-х случаях с последующей после исключения повреждения внутренних органов внутрибрюшинной тампонадой полости таза и в 3-х случаях с применением внебрюшинной тампонады. В связи с крайне тяжелым состоянием пострадавших и техническими трудностями в достижении окончательного гемостаза внешняя стабилизация таза была дополнена тугой тазовой тампонадой области кровотечения. Летальность – 42,8% случаев.

Как видно из таблицы 1, в первой группе гемодинамически нестабильных пострадавших отмечалась неэффективность противошоковых мероприятий, и прогноз выживания был крайне неблагоприятным (средний индекс по шкале вероятности развития летального исхода –  $17,1 \pm 2,1$  балла). Остановка продолжающегося внутритазового кровотечения не достигалась после стабилизации задних структур тазового кольца рамой Ганца путем «биологической тампонады», и сохранялась нестабильная гемодинамика. Дополнительных мер по стабилизации тазового кольца не предпринимали; при этом использовали другие мероприятия, направленные на остановку продолжающегося внутритазового кровотечения в виде тазовой тампонады. У всех пострадавших травма таза была получена по вертикальному механизму повреждения.

Применялись два способа тампонады таза: через брюшную полость при сочетанном повреждении органов живота и внебрюшинный. При этом считали, что лапаротомия могла усилить ретроперитонеальное кровотечение вследствие снижения интраабдоминального давления, поэтому для ее проведения были необходимы строгие показания. Тугая тампонада забрюшинного пространства через внутрибрюшинный доступ использовалась у четырех (57,1%) пострадавших с сопутствующим повреждением внутренних органов и развитием конкурирующего внутрибрюшинного кровотечения. Этим пострадавшим выполняли лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, поиск интраабдоминального источника кровотечения с его временной остановкой, а затем выполняли забрюшинную тампонаду. Устранение одновременно конкурирующих источников кровотечения позволило у двух (28,6%) пострадавших стабилизировать артериальное давление

и выполнить полный объем лечебно-диагностических мероприятий. С учетом рабочей схемы-классификации забрюшинных кровоизлияний при переломах костей таза (Козлов И.З., 1988) диагностированы во всех случаях большие забрюшинные кровоизлияния, которые распространялись от II поясничного до XII грудного позвонка (т.е. до уровня поджелудочной железы и чревного сплетения). Кровотечение носило профузный характер с прогрессивно нарастающей забрюшинной гематомой. Ориентировочно кровопотеря достигала более 2-х литров. У трех (42,9%) пострадавших не было повреждения органов брюшной полости, и для тампонады клетчаточно-фасциальных пространств таза использовали внебрюшинный нижнесрединный доступ. При этом одновременное повреждение мочевого пузыря было у двух пострадавших.

При сравнении двух способов тампонирувания таза выделены их преимущества и недостатки. При внутрибрюшинной тампонаде возникали сложности во время ее выполнения, а также отмечались высокий риск развития абдоминального компартмент-синдрома, дополнительная интраоперационная кровопотеря, необходимость удаления тампонов в сроки 24–48 часов и выполнения для этого повторной лапаротомии, наличие высокого риска развития повторного жизнеугрожающего неконтролируемого внутритазового кровотечения.

В свою очередь, поскольку техника внебрюшинной тампонады проста и легко выполняема, то она обеспечивала минимальную интраоперационную кровопотерю, более низкий риск развития абдоминального компартмент-синдрома и повторного жизнеугрожающего неконтролируемого внутритазового кровотечения, возможность удаления тампонов в сроки более чем через 72 часа после операции.

Во вторую группу входили 31 (37,3%) пострадавший с нестабильными показателями гемодинамики (основной критерий – величина систолического АД < 90 мм рт.ст.) без продолжающегося профузного внутритазового кровотечения. Для проведения необходимого объема диагностических исследований в этой группе придавали особое значение стабилизации общего состояния путем коррекции всех нарушений гомеостаза, развивающихся при травматическом шоке и острой массивной кровопотере. Одновременно им проводили оперативные вмешательства в виде стабилизации поврежденного таза в аппарате внешней фиксации или рамой Ганца, показаниями к которым были клинически выявленные признаки наличия нестабильных переломов костей таза. В данной группе среднее значение общей тяжести повреждения пострадавших по шкале «ВПХ-П (МТ)» составило  $21,8 \pm 6,5$  баллов, что соответствовало крайне тяжелому повреждению, а тяжесть повреждения таза –  $7,3 \pm 0,4$  баллов. Количественное выражение тяжести состояния по шкале «ВПХ-СП» –  $35,7 \pm 1,2$  баллов (крайне тяжелое). Среднее значение по шкале вероятности развития летального исхода при сочетанной травме таза –  $13,2 \pm 1,3$  балла.

Применение С-образной рамки Ганца в данной группе позволило у 26 (83,9%) пострадавших стабилизировать артериальное давление и выполнить у них полный объем лечебно-диагностических мероприятий. В среднем, цифры артериального давления повышались на 5–30 мм рт. ст. Фиксацию тазового кольца при наличии нестабильности с использованием С-образной рамы выполняли как обязательный элемент в комплексе мер по остановке продолжающегося внутреннего кровотечения и противошокового лечения. Летальность составила 16,1%. Одновременно проводились трахеостомия, катетеризация бедренной артерии и налаживание внутриартериальной инфузии и т.д. После этого, по показаниям, выполняли другие операции, направленные на восстановление гемостаза, например, лапаро- или торакотомия. После оказания основного объема помощи пострадавшим был наложен аппарат внешней фиксации КСТ с выносом боковых штанг для сохранения компрессии в задних структурах таза. Внешнюю стабилизацию таза оставляли до улучшения состояния пострадавшего и окончательной фиксации поврежденного тазового кольца погружными конструкциями. Средние сроки стабилизации таза С-образной рамой Ганца составляли 2,5 часа после травмы. Основными условиями использования противошоковой рамы Ганца считались: специальные показания, знание анатомии задних структур тазового кольца, риски развития вероятных ятрогенных осложнений. Использование С-образной рамы Ганца (тазовой скобы) у этой группы пострадавших способствовало надежной стабилизации переломов задних структур таза, создавало надежную межотломковую компрессию при невозможности вторичного смещения отломков, достаточную для остановки кровотечения из губчатой кости, способствовало уменьшению объема внутритазовой полости и созданию условий для формирования успешной биологической тампонады. При этом устройство не препятствовало выполнению других оперативных вмешательств, т.к. могло быть, по необходимости, перемещено на живот или на бедро пострадавшего. Наличие рамы Ганца не исключало возможность выполнения СКТ таза.

После стабилизации гемодинамики очередность оперативных вмешательств выстраивали в соответствии с ведущими сочетанными повреждениями, необходимостью устранения или профилактики возникновения жизнеугрожающих последствий повреждений. Пострадавшим с повреждением внутритазовых органов выполняли соответствующие операции (цистостомия, дренирование паравезикальной клетчатки, колостомия и т. д.).

В группе пострадавших со стабильной гемодинамикой, общее состояние которых расценивалось в 39 (86,7%) случаях как тяжелое, а в 6 (13,3%) случаях – как средней степени, были нестабильные переломы костей таза, поэтому использовали фиксацию с помощью передней рамки КСТ. Среднее значение тяжести повреждения по шкале «ВПХ-П (МТ)» составило  $9,4 \pm 2,7$  баллов, что соответствовало тяжелому повреждению, а тяжесть повреж-

дения таза –  $4,5 \pm 0,6$  баллов. Количественное выражение тяжести состояния по шкале «ВПХ-СП» –  $26,5 \pm 1,8$  баллов (состояние тяжелое). Индекс вероятности летального исхода –  $7,3 \pm 1,4$  баллов. Летальных исходов от жизнеугрожающих последствий повреждений не было.

Статистический анализ показал, что три группы по общей тяжести травмы и состояния, индексу развития летального исхода отличались (при  $p < 0,05$ ).

Для определения лечебных мероприятий многоэтапного хирургического лечения у пострадавших при сочетанной травме таза была разработана шкала прогнозирования вероятности летального исхода, как критерия перехода к активной хирургической тактике «damage control» (таблица 2).

В основу этой шкалы были положены наиболее простые факторы, выявляемые в ходе осмотра пострадавшего: определение состояния гемодинамики, величины кровопотери, уровня гемоглобина, лактата или кислотно-основного состояния крови, а также характера повреждения таза и наличия сопутствующего повреждения тазовых органов и мягкотканного компонента. Расчет индекса вероятности летального исхода позволял в короткие сроки определить лечебный алгоритм у пострадавших при сочетанной травме таза с гемодинамической нестабильностью, коррелируя ее с характером полученной травмы и вероятностью летального исхода от жизнеугрожающего последствия повреждения в виде продолжающегося внутритазового кровотечения. По этой шкале расчет индекса вероятности летального исхода производился путем последовательного опреде-

Табл. 2. Шкала летальных исходов при сочетанной травме таза

Анализируемые факторы		Значения	Балл
1	Систолическое артериальное давление менее 70 мм рт.ст. при поступлении	- нет	0
		- да	3
2	Доставка в ЛПУ более 60 мин.	- нет	0
		- да	1
3	Механизм повреждения таза с расширением тазового кольца (LCIII, APIII, VS)	- нет	0
		- да	1
4	Наличие мягко-тканых повреждений области таза	- нет	0
		- да	2
5	Наличие повреждения двух и более тазовых органов	- нет	0
		- да	2
6	Повреждение 4-х и более областей тела	- нет	0
		- да	1
7	Нестабильная гемодинамика с инотропной поддержкой	- нет	0
		- да	2
8	Уровень гемоглобина крови менее 70 г/л или кровопотеря более 2000 мл	- нет	0
		- да	3
9	Проведенная гемотрансфузия в течение 1 часа после поступления более 1500 мл	- нет	0
		- да	3
10	Балл по шкале ВПХ-П более 18 баллов	- нет	0
		- да	2
11	Балл по шкале ВПХ-СП более 45 баллов	- нет	0
		- да	2
12	Признаки некомпенсированного метаболического ацидоза или уровень лактата более 8 ммоль/л	- нет	0
		- да	3

ления значения каждого из двенадцати признаков и их суммирования. Обязательным условием для перехода на тампонаду забрюшинного пространства были продолжающееся внутритазовое кровотечение, которое проявлялось нестабильной гемодинамикой в течение 30 мин., несмотря на стабилизацию поврежденного таза в аппарате внешней фиксации или рамой Ганца; нарастание забрюшинной гематомы во время лапаротомии при сочетанном повреждении органов брюшной полости (большие забрюшинные гематомы по классификации Козлова И.З., 1988), наличие трудноустраняемого источника кровотечения в забрюшинном пространстве таза вследствие кровотечения из поврежденных артериальных или венозных сосудов, потеря эффекта биологической тампонады.

При значении индекса вероятности летального исхода до 8 баллов летальность составляла приблизительно от 10% до 25%. В данную группу, в основном, входили гемодинамически стабильные пострадавшие, которым производилась внеочаговая фиксация нестабильного таза в аппарате КСТ.

При величине индекса от 8 до 15 баллов летальность достигала 50%, а у всех пострадавших имелись признаки гемодинамической нестабильности. В данной группе пострадавших обязательным условием для остановки продолжающегося внутритазового кровотечения было использование рамы Ганца или аппарата КСТ с выносом боковых штанг для фиксации задних структур таза. В случае продолжающегося внутритазового кровотечения был не исключен переход на внебрюшинную внутритазовую тампонаду.

При значении индекса 15 баллов и более вероятность летального исхода превышала 70% (при  $p < 0,05$ ). В таких случаях при оперативном лечении пострадавшим с сочетанной травмой таза целесообразно было применить активную хирургическую тактику в виде тампонады таза, направленную на остановку продолжающегося внутритазового кровотечения. Успешное использование внебрюшинной тазовой тампонады достигалось обеспечением предварительной механической стабильности поврежденного тазового кольца путем его внеочаговой фиксации и восстановлением первоначального объема.

В итоге при анализе всех трех групп пострадавшие массива клинических наблюдений были оперированы в остром периоде травматической болезни в неотложном и срочном порядке, то есть по жизненным показаниям. Во всех случаях показаниями к операциям были: восстановление жизненно важных функций, направленное на спасение жизни пострадавших и предупреждение развития жизнеопасных осложнений.

Все оперативные вмешательства выполнены в первые 12 часов от момента поступления пострадавших в клинику, то есть в первый (острый) период травматической болезни, что свидетельствовало об их неотложном или срочном характере. В среднем, на одного пострадавшего в остром периоде приходилось  $2,9 \pm 0,1$  операций,

то есть выполнялось несколько операций на различных областях тела, в том числе на тазовых органах – 23 (27,7%), на других областях тела – 38 (86,4%): голове – 31,3%, груди – 13,5%, животе – 44,6%, конечностях – 62,7%.

В условиях клиники военно-полевой хирургии практически все пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой таза от нескольких часов до 49 суток находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводился комплекс мероприятий интенсивной терапии до стабилизации жизненно важных функций организма. Фактически в интенсивной терапии нуждались 75% пострадавших с травмой таза. Данный этап в первую очередь заключался в компенсации кровопотери, коррекции гемодинамических и дыхательных расстройств и коагулопатии потребления, устранении дыхательного и метаболического ацидоза, превентивной антибактериальной терапии, профилактики рисков развития вероятных осложнений. В целом, консервативные и хирургические мероприятия интенсивной терапии завершались выведением основных параметров жизненно важных функций на предельно допустимый уровень.

Критериями стабилизации пострадавших при сочетанной травме таза считались: систолическое АД более 100 мм рт.ст., пульс менее 100 уд./мин., количество эритроцитов в крови более 3 млн, напряжение кислорода в артериальной крови более 80 мм рт.ст., диурез более 50 мл в час, индексы тяжести состояния пострадавшего по шкале «ВПХ-СГ» менее 40 баллов или по шкале «ВПХ-СП» менее 70 баллов, что соответствовало состоянию субкомпенсации и окончанию острого (первого) периода травматической болезни. После стабилизации пострадавших, когда тяжесть состояния по шкале «ВПХ-СС» снижалась до 45 баллов и меньше, выполняли следующий этап хирургического лечения по ортопедическим показаниям. Средние сроки пребывания пострадавшего в реанимации составили  $11 \pm 3,6$  суток.

На третьем этапе тактики многоэтапного хирургического лечения пострадавшим выполнялись различные варианты внутреннего остеосинтеза в зависимости от типа повреждения тазового кольца. Основные методы внутреннего остеосинтеза переломов были: скропластика в 6 (7,2%); остеосинтез канюлированными винтами – в 68 (81,9%); реконструктивными пластинами – в 4 (4,8%); пояснично-тазовой стабилизацией – в 6 (7,2%); крестцовыми стяжками – в 5 (6,0%) случаях.

Анализ ближайших исходов лечения пострадавших показал, что летальность в группе с применением многоэтапной хирургической тактики составила 27,7%, что значительно ниже, чем в группе пострадавших с консервативным лечением – 38,5%. При сопоставлении двух групп пострадавших общая летальность от жизнеугрожающих последствий повреждений составила 9,6% и 24,6% и развившихся осложнений – 13,8% и 18,1%, соответственно.

Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты развития всех осложнений до 42,2% (в 1,6 раза), общих



гноино-инфекционных осложнений до 37,3% (в 1,6 раза), висцеральных гноино-инфекционных осложнений до 34,7% (в 1,3 раза), в том числе пневмоний – до 26,5% (в 1,2 раза), тромбозов – до 6,0% (в 2,1 раза), жировой эмболии – до 2,4% (в 2,6 раза), неврологического дефицита – до 6,0% (в 2,8 раза). Частота сепсиса сократилась до 19,3% (в 1,4 раза). В 2,4 раза снизилась частота развития местных гноино-инфекционных осложнений и составила 24,1%. Средний койко-день снизился в 1,6 раза и составил  $39,1 \pm 5,9$  сут. Применение тактики многоэтапного хирургического лечения позволило снизить частоту инвалидизации пострадавших более чем в 2 раза (с 57,5% до 28,9%).

Таким образом, можно констатировать, что надёжно остановить кровотечение из мест переломов костей таза консервативными методами (гамаки, специальные кровати, скелетное вытяжение) невозможно. Кроме того, даже в случае положительного эффекта данного, устаревшего по содержанию лечения, остаются нерешенными ряд серьезных проблем: невозможность ранней мобилизации пострадавшего в постели, недостижимость точной репозиции костных отломков крестца и оптимальных условий для их консолидации, длительность стационарного лечения, высокая частота неудовлетворительных исходов лечения.

## Выводы

1. Использование современных подходов к оказанию хирургической помощи пострадавшим при сочетанной травме таза в виде применения тактики многоэтапного хирургического лечения с неотложной наружной фиксацией поврежденного тазового кольца и тазовой тампонады по показаниям с выполнением комплекса противошоковых мероприятий приводит к значительному снижению летальности от жизнеугрожающих последствий повреждения (в 2,6 раза).
2. Внедрение в лечебно-диагностический процесс шкалы расчета вероятности прогноза летальности при сочетанной травме таза позволяет в короткие сроки определиться с лечебным алгоритмом у пострадавших при сочетанной травме таза с гемодинамической нестабильностью.
3. Внебрюшинная тазовая тампонада предпочтительнее внутрибрюшинной, что связано с простотой и легкостью ее выполнения, низкими рисками развития абдоминального компартмент-синдрома и повторного жизнеугрожающего неконтролируемого внутритазового кровотечения, возможностью удаления тампонов в сроки более чем через 72 часа после операции, минимальной интраоперационной кровопотерей.

## Литература

1. Анкин Л.Н. Лечение повреждений таза у пострадавших с изолированной и сочетанной травмой /Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. // Вестник травматологии и ортопедии, 2007. – № 3. – С. 32–35.
2. Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии /С.Г. Гиршин – СПб.: Издательский центр. «Азбука», 2004. – 544 с.

3. Дятлов М.М. Неотложная и срочная помощь при тяжелых травмах таза: Руководство для врачей. – Гомель; ИММС НАН Беларуси, 2003. – 296 с.
4. Шаповалов В.М. Хирургическая стабилизация таза у раненых и пострадавших /Е.К. Гуманенко, А.К. Дулаев, В.Н. Ганин, А.В. Дыдыкин. – СПб.: Издательский центр «Морсар», 2000. – 239с.
5. Agolini S.F. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage/S.F. Agolini, K. Shah [et al.] // J. Trauma. – 1997. – Vol. 43, № 3. – P. 395–399.
6. Bosch U. The pelvic compartment syndrome/U. Bosch [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 1992. – Vol. 111. – P. 314–317.
7. Bottlang M. Emergent management of pelvic ring fractures with use of circumferential compression /M. Bottlang [et al.] // J. of Bone and Joint Surgery. – 2002. – Vol. 84, № 2. – P. 43–47.
8. Burgess A.R. Pelvic ring disruptions: effective classification system and treatment protocols /A.R. Burgess [et al.] // J. Trauma. 1990. – Vol. 30, № 7. – P. 848–856.
9. Connolly B. Complete masking of a severe open-book pelvic fracture by a pneumatic antishock garment /B. Connolly, T. Gerlinger [et al.] // J. Trauma. – 1999. – Vol. 46, № 2. – P. 340–342.
10. Flint L. Definitive control of mortality from severe pelvic fracture/L. Flint [et al.] // Annals of Surgery. 1990. – Vol. 211, № 6. – P. 703–706.
11. Gansslen A. Hemorrhage in pelvic fracture: who needs angiography? / A. Gansslen [et al.] // Curr. Opin. Crit. Care. – 2003. – Vol. 9. – P. 515–523.
12. Ganz R. The antishock pelvic clamp/R. Ganz [et al.] // J. Clin. Orthop. Relat. Res. – 1991. – Vol. 267. – P. 71–78.
13. Giannoudis P.V. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries /P.V. Giannoudis, H.C. Pape [et al.] // J. Injury. – 2004. – Vol. 35, № 7. – P. 671–677.
14. Heini P.F. The pelvic C-clamp for the emergency treatment of unstable pelvic ring injuries. A report on clinical experience of 30 cases/P.F. Heini, J. Witt [et al.] // Injury. – 1996. – Vol. 27, № 1. – P. 38–45.
15. Henry S.M. Damage control for devastating pelvic and extremity injuries/S.M. Henry, P. Tornetta [et al.] // Surg. Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 77, № 4. – P. 879–895.
16. Huittinen V. Fractures of the pelvis, trauma mechanism, types of injury and principles of treatment /V. Huittinen, P. Slatis // Acta. Chir. Scand. – 1972. – Vol. 138, № 6. – P. 563–569.
17. Pohlemann T. Pelvic emergency clamps: anatomic landmarks for a safe primary application /T. Pohlemann, C. Braune [et al.] // J. Orthop. Trauma. – 2004. – Vol. 18. – P. 102–105.
18. Rieger H. Open pelvic fracture—an indication for laparotomy? /H. Rieger, G. Winde [et al.] // Chirur. – 1998. – Vol. 69. – P. 278–283.
19. Routt M.L. Stabilization of pelvic ring disruptions /M.L. Routt, P.T. Simonian [et al.] // J. Orthop. Clinic. North. Am. – 1997. – Vol. 28, № 3. – P. 369–388.
20. Siegmeth A. Associated injuries in severe pelvic trauma /A. Siegmeth, T. Mullner [et al.] // J. Unfallchirurg. – 2000. – Vol. 103, № 7. – P. 572–581.
21. Smith W.R. Retroperitoneal packing as a resuscitation technique for hemodynamically unstable patients with pelvic fractures: report of two representative cases and a description of technique /W.R. Smith [et al.] // J. Trauma. – 2005. – Vol. 59. – P. 1510–1514.
22. Tile M. Fractures of the pelvis and acetabulum / Tile M. [et al.]. – Philadelphia etc.: Lippencott Williams-Wilkins. – 2003. – 830 p.
23. Totterman A. Extraperitoneal pelvic packing: a salvage procedure to control massive traumatic pelvic hemorrhage /A. Totterman, J. Madsen [et al.] // J. Trauma. – 2007. – Vol. 62, № 4. – P. 843–852.
24. Tscherner H. Crush injuries of the pelvis /H. Tscherner, T. Pohlemann [et al.] // J. Surg. – 2000. – Vol. 166, № 2. – P. 276–282.
25. Vermeulen B. Prehospital stabilization of pelvic dislocations: a new strap belt to provide temporary hemodynamic stabilization /B. Vermeulen [et al.] // J. Swiss Surg. – 1999. – Vol. 5. – P. 43–46.

## Контактная информация

Тюрин Михаил Васильевич  
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2  
Тел.: +7 (812) 541-85-16  
e-mail: mixail\_turin@mail.ru.

## ЧРЕСКОЖНАЯ ХИРУРГИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТАТИЧЕСКИХ МЕТАТАРСАЛГИЙ

Бережной С.Ю., Буриев И.М.

Филиал «Мединцентр» Главного Управления дипломатических кадров  
(ГлавУпДК) при МИД России

УДК: 616.72-009.7-089

### Резюме

Проанализированы результаты внесуставной чрескожной дистальной нефиксированной остеотомии центральных плюсневых костей. Дано описание хирургической техники. Выявлены возможные осложнения. Средний срок наблюдений составил 14 месяцев. Основываясь на данных научных публикаций, проведен сравнительный анализ полученных результатов с результатами чаще всего применяемых в практике дистальных и диафизарных остеотомий, в частности, операции Weil. Показано, что чрескожная дистальная остеотомия является эффективным и воспроизводимым методом лечения статических центральных метатарсалгий, позволяющим в значительном проценте случаев добиваться положительных результатов. Ни в одном наблюдении не отмечено развития выраженной тугоподвижности плюснефаланговых суставов и формирования ложного сустава.

**Ключевые слова:** чрескожная хирургия стопы, центральная метатарсалгия, статическая деформация стопы, минимально инвазивная остеотомия плюсневых костей, подошвенный гиперкератоз; натоптыш.

Боли при ходьбе в переднем отделе стопы – один из частых поводов обращения к специалисту, занимающемуся проблемами стоп. Упорный болевой синдром может затруднять ношение обуви, препятствовать нормальной ходьбе, ограничивать физическую активность. Причины и клинические проявления метатарсалгий разнообразны. Лечение, как правило, консервативное. Если на фоне консервативной терапии боли в переднем отделе стопы сохраняются дольше 6 месяцев, может быть предложено хирургическое лечение. Вмешательства выполняются на различных уровнях плюсневых костей: базальные, диафизарные и дистальные остеотомии. Самой распространенной остеотомией центральных плюсневых костей, на сегодняшний день, является операция Вейль: дистальная эпифизарная фиксированная остеотомия, позволяющая, в большинстве случаев, добиваться положительных результатов. Отрицательный момент данного вмешательства – вскрытие капсулы плюснефалангового сустава, способное провоцировать развитие тугоподвижности.

В настоящем исследовании представлены результаты внесуставной минимально инвазивной техники, применяемой для лечения статических метатарсалгий и позволяющей избежать двух основных осложнений других операций: тугоподвижности и формирования ложного сустава. Вмешательство представляет собой чрескожную дистальную нефиксированную остеотомию, оценку которой, до настоящего времени, можно найти в немногих работах.

### Материалы и методы исследования

В исследуемую группу вошли 63 больных с клинической картиной центральных метатарсалгий (84 стопы), отобранных из 114 пациентов, оперированных по аналогичному поводу одним хирургом с декабря 2007 по

### DISTAL PERCUTANEOUS METATARSAL OSTEOTOMY IN THE TREATMENT OF CENTRAL STATIC METATARSALGIAS

Berezhnoy S.Yu., Buriev I.M.

The review of the results of central metatarsals percutaneous extraarticular distal non fixated osteotomies is presented with the mean follow-up of 14 months. Operative technique is described and possible complications are determined. Comparative analysis with other modifications of metatarsal osteotomies, including Weil procedure, is made. We concluded that distal percutaneous osteotomy is effective and reproducible procedure for the treatment of central static metatarsalgias with high rate of positive results. Pseudarthrosis and severe metatarsophalangeal joints stiffness were not registered in this series.

**Keywords:** percutaneous foot surgery, metatarsalgia central, static foot deformity, minimally invasive metatarsal osteotomy, plantar hyperkeratosis.

октябрь 2010 г. Мужчин было 2 (2,4%). Средний возраст группы 54,6 г. (от 26 до 82 лет). Пациенты в возрасте от 50 до 59 лет составили 48,7%. В 6 случаях (7,1%) пациенты прооперированы по поводу метатарсалгий, развившихся после ранее выполненных традиционными способами реконструктивных операций. Из этих 6 в 2-х случаях не производилось вмешательство на 1 луче. Также вмешательство на первом луче не выполнено у 2-х пациенток (2 стопы, 2,4%) при первичных операциях, ввиду отсутствия hallux valgus. Во всех остальных случаях для коррекции 1 луча выполнялась чрескожная операция, заключающаяся в экзостозэктомии головки 1 плюсневой кости, латеральном релизе первого плюснефалангового сустава и корригирующей остеотомии основной фаланги 1 пальца. В большинстве случаев выполнялось то или иное чрескожное вмешательство по поводу молоткообразной деформации средних пальцев. 16 пациенток одновременно прооперированы на второй стопе по поводу hallux valgus без симптомов центральной метатарсалгии.

### Хирургическая техника и послеоперационное ведение

Лечение метатарсалгий заключалось в чрескожном выполнении косых дистальных метафизарных остеотомий. Количество пересекаемых костей определялось рентгенологической картиной и локализацией гиперкератозов: при наличии локального гиперкератоза под головкой 2 плюсневой кости и значительном преобладании ее длины над длинами 1 и 3 плюсневых выполнялась остеотомия 2 плюсневой кости. При наличии гиперкератоза под головкой 2 плюсневой кости без значительного преобладания ее длины пересекались 2 и 3 плюсневые. В остальных случаях выполнялось вмешательство на 2–4 плюсневых костях. Остеотомия производилась под рентгенотелевизионным контролем через 3–4 мм доступ, осуществляв-

шийся узким скальпелем с трехгранной заточкой типа Beaver (рис. 1). Лезвие скальпеля направлялось справа от оперируемой плюсневой кости параллельно сухожилиям разгибателей к месту субкапитальной остеотомии. Скальпелем производилась депериостизация области начала остеотомии, формировалось пространство для работы фрезой. При необходимости через этот же доступ осуществлялась удлиняющая тенотомия сухожилий разгибателей. В зависимости от диаметра пересекаемой кости использовались микрофрезы Shannon 2 × 12 или 2 × 8 мм (рис. 2). Завершение остеотомии контролировалось клинически (подвижность головки) и рентгеноскопически. Раны ушивались лишь в редких случаях сохранения диастаза между краями входного отверстия. В конце операции накладывалась повязка с разделной фиксацией каждого пальца. Обычно повязка менялась 2–3 раза с интервалом 7–10 дней. Срок фиксации в повязке определялся необходимостью удержания в нужном положении пальцев после вмешательства по поводу hallux valgus и молоткообразных деформаций. После операции только по поводу центральной метатарсалии необходимости в повязке после заживления ранок (обычно 1 неделя) нет. Рекомендовалось ношение послеоперационной обуви на плоской ригидной подошве, позволявшей полную равномерную нагрузку на всю стопу, в течение 3–4 недель после операции. Выписка после вмешательства на одной стопе осуществлялась в день операции, на двух стопах – в тот же или на следующий день.

Контроль результатов операций осуществлялся через 3, 6 месяцев и 1 год (рис. 3). Далее – по возможности. Для оценки использовался критерий удовлетворенности результатом вмешательства на центральных плюсневых костях, то есть, пациенту предлагалось охарактеризовать эффективность устранения болей в переднем отделе стопы и неприятных ощущений, связанных с наличием натоптышей (доволен, удовлетворен, не удовлетворен). Оценивалась подвижность плюснефаланговых суставов: норма, умеренно ограничена, резко ограничена. Также оценка производилась с применением шкалы Kitaoka до и после операции. Фиксировались осложнения.

## Результаты

Средний срок наблюдений составил 14 месяцев (от 3 до 24). Остеотомия 2 плюсневой кости выполнена в 33 случаях (39,3%), 2–3 плюсневых в 28 (33,3%) и 2, 3, 4 плюсневых в 23 случаях (27,4%).

Пациенты оказались довольны результатом 53 операций (63,1%), удовлетворены в 28 случаях (33,3%), в 3 случаях (3,6%) не удовлетворены. Средняя оценка по шкале Kitaoka: до операций 54,3 балла, после операций 90,1 балла. Средний прирост составил 35,8 балла.

Нормальная подвижность центральных плюснефаланговых суставов при последнем осмотре зафиксирована в 69 случаях (82,1%), умеренное ограничение – на 15 стопах (17,9%). Развития резко выраженной тугоподвижности не отмечено. 2 стопы (2,4%) потребовали повторного вме-



Рис. 1. Доступ осуществляется через прокол кожи узким скальпелем с 3-гранной заточкой

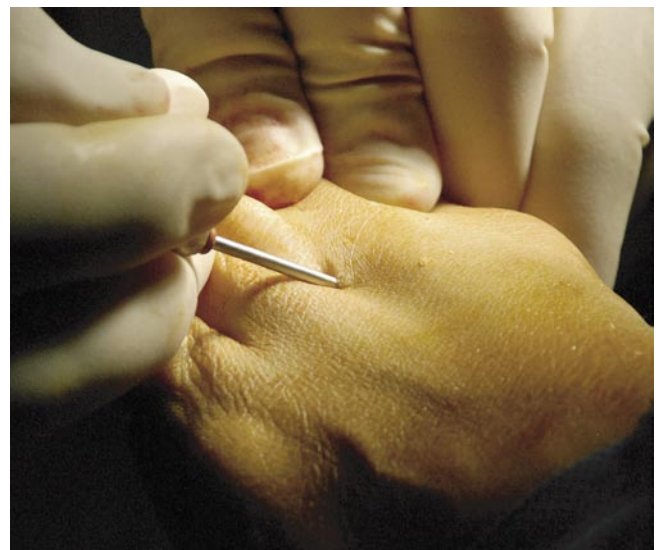


Рис. 2. Для выполнения остеотомий используются микрофрезы

шательства из-за сохранявшейся центральной метатарсалии. В одном случае после выполнения остеотомий 2–3 плюсневых костей натоптыш под их головками исчез, зато появились болезненность и гиперкератоз под головкой 4 плюсневой. Через 10 месяцев выполнена ее чрескожная субкапитальная остеотомия. В другом случае отмечено значительное улучшение в виде уменьшения болей и гиперкератозов у пациентки с грубейшей деформацией обеих стоп после остеотомии 2–4 плюсневых костей. Однако болезненность при длительной ходьбе продолжала беспокоить. Поэтому, при выполнении операции на второй стопе (через 7 месяцев после первой), произведены реостеотомии 2–4 плюсневых. Еще у одной пациентки сохранившиеся болезненные ощущения и гиперкера-



**Рис. 3.** Пример чрескожной субкапитальной остеотомии 2–3 плюсневых костей (фрагменты рентгенограмм). А – до операции. Б – сразу после. В – через 3 месяца. Г – через 6 месяцев после операции: консолидация костных фрагментов

тозы были обусловлены не только патологией стопы, но и контрактурой голеностопного сустава вследствие его посттравматического артроза. Повторное вмешательство не производилось. В двух случаях отмечена переходная метатарсалгия на 5 плюсневую кость после остеотомии 2–4 плюсневых с интенсивностью болевых ощущений на уровне дискомфорта, не потребовавшая хирургического лечения. Бессимптомные гиперкератозы, ставшие менее грубыми с момента операции, к последнему осмотру сохранялись у 5 пациентов (6%). Формирования псевдартрозов и инфекционных осложнений не отмечено.

### Осложнения

Поверхностные ожоги в виде отслойки эпидермиса по краям проколов кожи образовались в ходе 3 вмешательств (3,6%) на этапе освоения метода. Ни в одном случае это не потребовало внесения изменений в послеоперационное ведение больных и не отразилось на эстетическом результате операций. Отек стопы до осмотра через 3 мес. сохранился в 16 случаях (19%), к 6 мес. – на 1 стопе (1,2%).

### Обсуждение и выводы

До настоящего времени имеются немногочисленные публикации о чрескожной субкапитальной остеотомии в лечении центральных статических метатарсалгий. Объективизация результатов подобной операции сложна. Рентгенологическое исследование позволяет изучить взаимоотношения плюсневых костей только в горизонтальной плоскости. Принятые шкалы (Kitaoka, AOFAS) включают в себя, в том числе, оценку параметров, не связанных с вмешательством на центральных плюсневых костях. Кроме того, общий результат во многом определяется успехом вмешательства по поводу hallux

valgus. Чтобы минимизировать влияние операции на 1 луче на результат вмешательства по поводу центральной метатарсалгии, мы отобрали в исследуемую группу пациентов, которым не выполнялись остеотомии 1 плюсневой кости. Таким образом, изменение взаимоотношений длин плюсневых костей и взаиморасположения их головок определялось только вмешательством на центральных плюсневых костях.

Клинические характеристики пациентов представленной серии по основным параметрам совпадают с данными других публикаций, посвященных дистальным и диафизарным остеотомиям центральных плюсневых костей. Большинство составили женщины 6 десятка [1, 4, 5–7, 9–13], оперированные одновременно на 1 луче. Средняя оценка по шкале Kitaoka до операции 54,2 балла – сопоставима с другими сериями [3, 8, 15, 17, 19]. Средняя послеоперационная оценка по шкале Kitaoka 90,1 балла чуть ниже, чем в исследованиях дистальных метафизарных остеотомий Darcel [3] (92,3 балла) и Bauer [1] (97 баллов). Однако средний рост оценки по шкале Kitaoka 35,8 балла практически совпадает с результатами этих исследований и сравним с лучшими опубликованными сериями. 96,4% пациентов довольны или удовлетворены результатом этапа операции, направленного на устранение метатарсалгии. Данный показатель является высоким, однако, не сопоставим с результатами других исследований, поскольку в них не проводилась подобная изолированная оценка отдельного этапа операции. Подвижность плюснефаланговых суставов сохранена в 69 случаях (82,1%). Грубой тугоподвижности не отмечено. Darcel [3], также исследовавший дистальную метафизарную остеотомию, зафиксировал сохранение нормальной подвижности плюснефаланговых суставов в 85% и развитие резко выраженной контрактуры в 0,5% случаев.

Jarde [11], использовавший технику Weil, получил в 19% случаев выраженное ограничение подвижности плюснефаланговых суставов. Внесуставной характер дистальных метафизарных остеотомий, возможно, является ключевым моментом в сохранении подвижности плюснефаланговых суставов. Еще одно осложнение остеотомии Weil – отсутствие контакта пальцев с опорой в положении стоя («floating toe»), отмечается в 25–40% случаев [7, 18]. Данное состояние не характерно для выполняемых чрескожно дистальных метафизарных остеотомий.

Ни в одном случае нами не зафиксировано формирование ложного сустава, что сопоставимо с результатами других исследований (1 ложный сустав на 222 операции в серии Darcel [3] и ни одного на 90 стоп в серии Bauer [1]) и других разновидностей дистальных остеотомий [7, 10, 11, 14, 15, 17]. Для диафизарных остеотомий формирование ложных суставов является характерным осложнением [13, 18].

Самым частым осложнением оказался сохранявшийся у 19 пациентов (16%) до 3 мес. после операции отек стопы. Отек являлся транзиторным и к 6 месяцам оставался лишь у одного больного. Зафиксированная нами частота послеоперационных отеков сопоставима с данными других исследований [1, 2, 3]. Darcel с соавторами [3] полагают, что отеки после дистальных метафизарных остеотомий являются специфическим осложнением чрескожной хирургии, не влияющим на конечный результат и до настоящего времени не получившим адекватной оценки и объяснения. В свою очередь Bauer [1] предложил рассматривать отеки как характерный признак послеоперационного периода, а не осложнение.

Переходная метатарсалия зафиксирована после 3 операций: в одном случае – под головку 4 плюсневой кости после остеотомии 2–3 плюсневых и в двух случаях – на 5 луч после остеотомии 2–4 плюсневых. В обоих последних случаях метатарсалия проявлялась увеличением выбухания к тылу головки 5 плюсневой кости и дискомфортом в этой области. Повторное вмешательство не потребовалось. Наш подход к выбору количества остеотомий отличался от рекомендованного De Prado [4]: при наличии локального гиперкератоза несколько дистальнее головки 2 плюсневой кости и значимом преобладании на рентгенограммах ее длины над длинами 1 и 3 плюсневых, что характерно для толчковых метатарсалий, мы допускаем выполнение остеотомии только 2 плюсневой. Ни в одном случае мы не отметили развития переходной метатарсалии после изолированной остеотомии 2 плюсневой кости, что, на наш взгляд, подтверждает правильность избранной нами тактики.

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует, что дистальная метафизарная остеотомия центральных плюсневых костей является эффективным и воспроизводимым методом лечения статических метатарсалий, позволяющим в значительном проценте случаев добиваться удовлетворенности пациентов и значительного роста индекса Kitaoka (AOFAS). Полная

подвижность плюснефаланговых суставов сохранена более чем в 82% случаев. Частота осложнений низкая и сходна с данными других опубликованных исследований. Преходящие отеки относительно часты, однако не оказывают влияния на конечный результат. Техника достаточно проста и в подавляющем проценте случаев допускает амбулаторное лечение. Предложенный нами подход к определению количества остеотомий показал свою эффективность и сделал вмешательство еще менее травматичным.

#### Литература

1. Bauer T. Distal metatarsal mini-invasive osteotomy for the treatment of metatarsalgias: a prospective study of 98 feet // *Orthopaedics and Traumatology*. – 2009. – Vol. 96, Issue 4. – P. 407–416.
2. Besse J.I. Comparative study between Weil osteotomy and distal metatarsal mini-invasive osteotomy // *Int. Orthop.* – 2009. – Vol. 31, Issue 4. – P. 1079–1082.
3. Darcel V., Villet L., Chauveux D., Laffenetre O. Treatment of static metatarsalgias by distal percutaneous osteotomies: a prospective study of 222 feet. // *J. Bone Joint Surg.* – 2008. – Vol. 62B. – P. 212–216.
4. De Prado M., Ripoll P.L., Golano P. Cirugia percutanea del pie // *Masson*, – 2003, – P. 167–180.
5. Helal B. Metatarsal osteotomy for metatarsalgia // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1957, – Vol. 57, – P. 187–192.
6. Helal B., Greiss M. Metatarsal dislocation osteotomy in the treatment of overload metatarsalgia // *Orthopade*. – 1982, – Vol. 11, – P. 214–228.
7. Hofstaetter S.G. et al. The Weil osteotomy: a seven-year follow-up. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005, 87: 1507–1511.
8. James R. Gait Analysis: Principles and Applications // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1995, – Vol. 77, – P. 1607–1623.
9. Jarde O. Osteotomies basimetatarsiennes (metatarsiens lateraux) // *Rev. Chir. Orthop.* – 2003, – Vol. 89 (suppl. 5), – P. 120–121.
10. Jarde O. et al. Gauthier's subcapital osteotomy in the treatment of metatarsophalangeal luxation of the 2nd ray. Apropos of 44 cases with 5 year follow up // *Acta Orthop. Belg.* – 1999, – Vol. 65, – P. 503–509.
11. Jarde O. et al. Weil's cervicocapital osteotomy for median metatarsalgia. Report of 70 cases // *Acta Orthop. Belg.* – 2001, – Vol. 67, – P. 139–148.
12. Jarde O. «Chevron» basal osteotomy of the middle metatarsal bones for static metatarsalgia. Apropos of 69 cases // *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, – 1996, – Vol. 82, – P. 437–445.
13. Jarde O. Metatarsalgia and modified Helal's operation. Apropos of a series of 40 cases // *Ann. Chir.* – 1993, – Vol. 47, – P. 348–351.
14. Kitaoka H., Patzer G.L. Chevron osteotomy of lesser metatarsals for intractable plantar callosities // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 1998, – Vol. 80, – P. 516–518.
15. Lauf E., Weinraub G.M. Asymmetric «V» osteotomy: a predictable surgical approach for chronic central metatarsalgia // *J. Foot Ankle Surg.* – 1996, – Vol. 35, – P. 550–559.
16. Mann R.A., Chou L.B. Surgical management for intractable metatarsalgia // *Foot Ankle Int.* – 1995, – Vol. 16, – P. 322–327.
17. O'Kane C., Kilmartin T.E. The surgical management of central metatarsalgia // *Foot Ankle Int.* – 2002, – Vol. 23, – P. 415–419.
18. Trnka H.J. Metatarsalgia. Treatment of the dorsally dislocated metatarsophalangeal joint // *Orthopade*. – 2000, – Vol. 29, – P. 470–478.
19. Trnka H.J. Helal metatarsal osteotomy for the treatment of metatarsalgia: a critical analysis of results // *Orthopaedics*. – 1996, – P. 457–461.

#### Контактная информация

Бережной С.Ю.  
Тел.: +7 (916) 636-66-18  
e-mail: Doktor@Berezhnoi.ru

## ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ МАЛОГО ТАЗА

Костюк И.П.

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

УДК: 616.718.192-006:616.62-089-035

### Резюме

Проведен анализ хирургического лечения 154 больных местно-распространенными и рецидивными злокачественными новообразованиями органов малого таза с вторичным поражением мочевого пузыря. Описана используемая хирургическая тактика на резекционном и реконструктивном этапах хирургического вмешательства. Отмечена перспективность масштабных вмешательств в улучшении результатов лечения больных с опухолями тазовой локализации.

**Ключевые слова:** местнораспространенные опухоли, малый таз, эвизцерация малого таза, резекция мочевого пузыря, деривация мочи.

### OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED TUMORS OF SMALL PELVIS WITH INVOLVEMENT OF THE BLADDER

Kostyuk I.P.

An analysis of surgical treatment of 154 patients with locally advanced and recurrent malignant tumors of the pelvic organs with secondary lesions of the bladder was performed. Described surgical technique used for resection and reconstructive stages of surgery. The perspective of large-scale interventions to improve outcomes of patients with tumors of the pelvic localization is marked.

**Keywords:** locally advanced tumors, small pelvis, pelvic exenteration, resection of the bladder, urinary diversion.

### Введение

Несмотря на неуклонное совершенствование методов диагностики злокачественных опухолей органов малого таза, до 40% больных поступают в стационар с местнораспространенными формами заболевания [4]. У значительной части из них отсутствуют отдаленные метастазы. По данным основоположников отечественной обширной тазовой хирургии И.П. Дедкова и В.А. Черного, местнораспространенные тазовые опухоли имеют низкий метастатический потенциал и не менее чем у 30% нелечившихся пациентов до конца жизни опухолевый процесс не выходит за пределы таза [2]. При этом прирост заболеваемости раком прямой кишки в течение десятилетия составил 22,4% у мужчин и 13,2% у женщин. Заболеваемость раком шейки и тела матки возросла за этот период на 11,5% и 21,6%, соответственно. Раком яичников и влагалища – на 8,5% и 4,2% [4].

К сожалению, зачастую выход опухолевого процесса за пределы органа побуждает хирургов отказаться от радикальной операции и прибегнуть к паллиативным методам лечения. Основным аргументом противников обширных вмешательств является высокая сложность и травматичность последних. Но многолетняя мировая практика выполнения расширенных и комбинированных хирургических вмешательств при опухолевом поражении органов малого таза демонстрируют отчетливую перспективу получения хороших непосредственных и отдаленных результатов [1, 9, 10, 11].

Проведена оценка хирургической тактики на резекционном и реконструктивном этапах вмешательства при поражении мочевого пузыря у больных местнораспространенными опухолями малого таза.

### Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 154 пациентов, которым в 2004–2011 гг. выполнены комбинированные хирургические вмешательства, сопровождавшиеся резекцией или полным удалением мочевого пузыря. Большая часть из них, 67 (43,5%) пациентов, страдали колоректальным раком. В 53 (34,4%) случаях отмечен рак шейки матки, в 21 (13,7%) – рак яичников, в 8 (5,2%) наблюдениях – рак тела матки, в 5 (3,2%) – рак влагалища. Мужчин было 24 (15,6%), женщин 130 (84,4%). Данные о первичной локализации опухоли, ее характере и выполненных вмешательствах представлены в таблице 1.

В 81 (52,6%) случае отмечены первичные злокачественные новообразования, в 73 (47,4%) наблюдениях вмешательство выполнено по поводу местного рецидива опухоли. У 41 (26,6%) пациента операция сопровождалась резекцией мочевого пузыря (МП), в 113 (73,4%) случаях объемом хирургического вмешательства была эвизцерация малого таза (ЭМТ). Радикального характера операции (так называемых R0 резекций) удалось добиться в 127 (82,5%) случаях. В 112 (73%) случаях отмечено осложненное течение заболевания с манифестацией по крайней мере одного из нижеперечисленных патологических синдромов: нарушение кишечной проходимости, кровотечение, обструкция мочевых путей, параканкрозное нагноение, формирование межорганных свищей и боль. Для их купирования перед основным вмешательством у 39 (25,3%) пациентов выполнили дренирование верхних мочевых путей, у 24 (15,6%) была сформирована петлевая колостома, в 3 (1,9%) случаях потребовалась перевязка внутренних подвздошных артерий.

Межорганные свищи, кровотечение и некупируемый болевой синдром в 27 (17,5%) наблюдениях были показаниями к выполнению заведомо паллиативных вмешательств.

Табл. 1. Распределение больных по первичной локализации опухоли, ее характеру и виду перенесенного хирургического вмешательства.

Локализация опухоли	Характер опухоли		Удаление мочевого пузыря		Резекция мочевого пузыря		Характер операции	
	Первичная опухоль	Рецидив опухоли	Полные ЭМТ	Передние ЭМТ	Резекция МП + ушивание	Резекция МП + аугментац.	Радикальные операции	Паллиативные операции
Толстая кишка	47	20	44	–	16	7	52	15
Шейка матки	12	41	32	21	–	–	43	10
Тело матки	5	3	–	5	2	1	8	–
Влагалище	5	–	5	–	–	–	5	–
Яичники	12	9	–	6	12	3	19	2
Всего	81 (52,6%)	73 (47,4%)	81 (52,6%)	32 (20,8%)	30 (19,5%)	11 (7,1%)	127 (82,5%)	27 (17,5%)
	154		113 (73,4%)		41 (26,6%)		154	
					154			

Хирургическое вмешательство предполагало после лапаротомии выполнение ревизии брюшной полости с уточнением местной распространенности опухоли и дополнительной оценкой признаков отдаленного метастазирования.

### Резекционный этап

Далее производили мобилизацию слепой кишки, восходящего, сигмовидного и ректосигмоидного отделов толстой кишки. Паритетальную брюшину рассекали от нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки вдоль аортокавального промежутка, общих и наружных подвздошных сосудов.

Производили диссекцию парааортальной, межаортокавальной и паракавальной клетчатки с лимфатическими коллекторами и далее по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также из запираетельный ямок от периферии к удаляемому препарату.

При выполнении полной ЭМТ выделяли, лигировали и пересекали нижнюю брыжеечную артерию в месте ее отхождения от аорты. Лигировали и пересекали сосуды брыжейки сигмовидной кишки и саму кишку, отступив от места ее вовлечения в опухолевый конгломерат не менее 10 см. Далее острым путем производили выделение задней стенки прямой кишки до верхушки копчика. При необходимости полного удаления МП у мужчин выделяли, лигировали и пересекали семявыносящие протоки с обеих сторон у внутреннего кольца пахового канала. У женщин лигировали и пересекали воронкотазовые связки. Далее выполняли мобилизацию МП со стороны верхушки, боковых и задней поверхностей со всей паравезикальной клетчаткой. Поэтапно лигировали и пересекали верхние и нижние мочепузырные артерии. У мужчин пересекали пубопростатические связки, лигировали вены Санториниевого сплетения. Уретру пересекали на уровне проксимальной границы мембранозного отдела. Мочеточники мобилизовали и пересекали с обеих сторон на уровне их пересечения подвздошных сосудов и интубировали мочеточниковыми катетерами типа pigtail 9 Schr до почечных лоханок.

При выполнении инфралевакторных ЭМТ, на промежностном этапе вмешательства выполняли окаймля-

ющий разрез кожи промежности от верхушки копчика до корня полового члена у мужчин и до наружного отверстия уретры у женщин. Пересекали аноскопиковую связку и мышцу, поднимающую задний проход. Препарат удаляли единым блоком.

При сохранении тазового дна и выполнении континентной деривации мочи с формированием ортотопически дислоцируемого мочевого резервуара на проксимальный конец резецированной уретры накладывали 6 провизорных лигатур атравматическим монофиламентным шовным материалом (3/0) на 1, 3, 5, 7, 9, 11 часах условного циферблата (рис. 1).

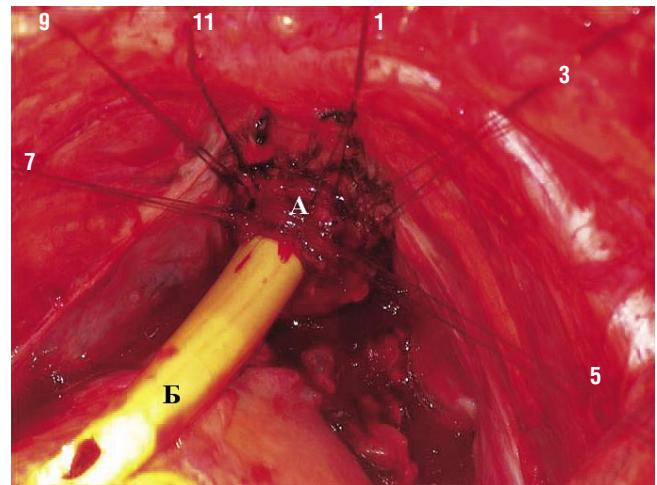


Рис. 1. Провизорные лигатуры на мембранозном отделе уретры (А). Б – Катетер Фолея, заведенный в уретру

При планировании инконтинентной деривации мочи, или дистопической локализации мочевого резервуара, уретру и влагалище герметично ушивали. В тех случаях, когда опухолевая инфильтрация не сопровождалась поражением большей части треугольника Льео, ограничивались резекцией МП.

### Реконструктивный этап

Для выбора метода реконструкции МП после резекции использовали известную схему его сегментарного

строения по М.Ф. Поляничко [3]. Если при резекции с клиренсом не менее 2 см от видимого края опухолевой инфильтрации удаляли менее двух сегментов МП, выполняли его ушивание. При более масштабной резекции выполняли аугментацию МП участком подвздошной кишки (рис. 2).

После передней и полной ЭМТ у 74 (65,5%) пациентов выполнили инконтинентную деривацию мочи (таблица 2). В 57 случаях (50,4%) применили технологию Бриккера, в 17 (15,1%) – формирование двухствольной влажной петлевой колостомы с отведением мочи в дистальный от колостомы сегмент толстой кишки. Данный метод позволяет ограничиться формированием одной стомы даже в тех случаях, когда восстановление непрерывности толстой кишки невозможно. В первую очередь это относится к инфралевакторным ЭМТ. У 39 (34,5%) больных для деривации мочи использовали континентные технологии. В 19 (16,8%) случаях выполнили ортотопическое моделирование мочевого подвздошно-кишечного J-резервуара, в 5 (4,5%) – формировали дистопический Indiana Pouch. У 9 (7,9%) больных выполнена толстокишечная мочева деривация по Mainz Pouch II, у 6 (5,3%) пациентов восстановили непрерывность толстой кишки с отведением мочи в изолированный илеоцекальный угол, развернутый в малый таз и замещающий удаленный кишечный сегмент (метод В.И. Широкограда) [5].

Восстановление толстокишечного сегмента пищеварительного тракта достигали формированием колоректального анастомоза «конец в конец» [n = 46(56,8%)]. С этой целью всегда использовали циркулярный сшивающий аппарат. При невозможности анастомозирования проксимального и дистального участков толстой кишки, в левой подвздошной области формировали концевую колостому [n = 35(43,2%)].

Операцию завершали восстановлением париетальной брюшины боковых стенок таза с размещением зоны мочеточничко-резервуарных анастомозов экстраперитонеально и дренированием брюшной полости через промежность двумя дренажами. Один (правый) размещали в зоне уретеро-илеоанастомозов (рис. 3, 4).

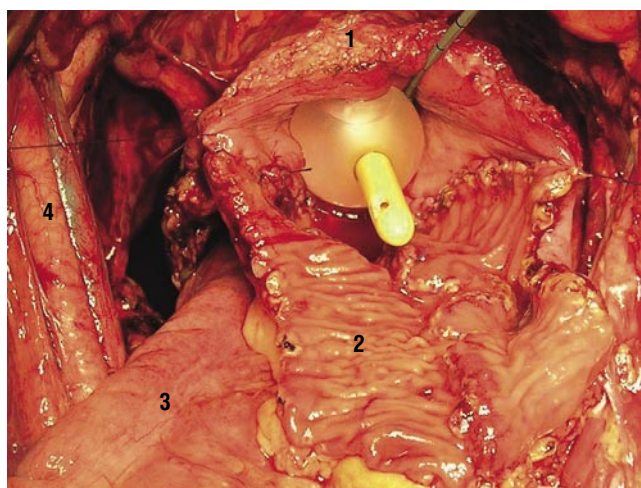


Рис. 2. Аугментация мочевого пузыря (А) сегментом подвздошной кишки (Б). В – низведенная сигмовидная кишки. Г – скелетированные наружные подвздошные сосуды

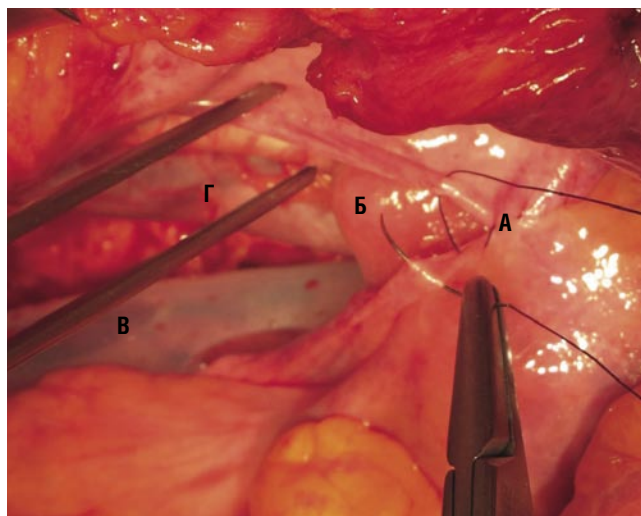


Рис. 4. Дренажные системы, установленные в малом тазу (А) и к зоне экстраперитонизации мочеточничко-резервуарных анастомозов (Б). В – среднеампулярный отдел прямой кишки. Г – восстановленная париетальная брюшина

Табл. 2. Технологии деривации мочи при различном объеме и характере хирургического вмешательства

Реконструкция системы мочеотведения	Полные супралевакторные ЭМТ	Полные инфралевакторные ЭМТ	Передние супралевакторные ЭМТ	Передние инфралевакторные ЭМТ	Резекция МП	Всего 2004–2007/2008–2011
по E.Bricker	34	5	15	3	–	45/12 (37,2%)
Double-barreled wet colostomy	6	11	–	–	–	2/5 (11%)
J-pouch	14	–	5	–	–	3/16 (12,3%)
Indiana Pouch	5	–	–	–	–	4/1 (3,2%)
Mainz Pouch II	–	–	9	–	–	3/6 (5,8%)
по В.Широкоград	6	–	–	–	–	2/4 (3,9%)
Аугментация мочевого пузыря	–	–	–	–	11	3/8 (7,1%)
Формирование микроцистиса	–	–	–	–	30	11/19 (19,5%)
Всего	65 (42,3%)	16 (10,4%)	29 (18,8%)	3 (1,9%)	41 (26,6%)	154



## Результаты и обсуждение

Представляемый материал обобщает 8-летний период работы. Мы его условно разделили на две равные по времени части, для сравнения объема выполненных вмешательств, их характера, а также других хирургических аспектов, которые естественным образом эволюционировали по мере накопления опыта.

Практически в два раза больше вмешательств во втором периоде в сравнении с первым сопровождались резекцией МП (табл. 2). Мы полагаем, что это стало возможным в том числе благодаря более частому формированию петлевой колостомы в качестве первого этапа хирургического лечения первичного местно-распространенного колоректального рака. Это способствовало минимизации параканкрозного воспалительного компонента инфильтрации МП и позволяло безопасно сохранить большую площадь его стенки.

Применяя классическую технологию Бриккера в первом из анализируемых периодов, уретеро-илеоанастомозы формировали «конец-в-бок». Со временем мы перешли к использованию технологии Wallace – формированию единой площадки из спатулированных концов мочеточников и их анастомозированию с проксимальной торцевой частью недетубуляризованного сегмента кишечного резервуара (рис. 5). Мы также всегда стремимся к минимизации длины подвздошно-кишечного кондукта, безусловно, с учетом конкретных интраоперационных условий. Это позволяет улучшить результаты функционирования верхних мочевых путей в послеоперационном периоде и сократить частоту развития уретерогидронефроза и обструктивного пиелонефрита.

Важным аспектом завершающего этапа операции считаем экстраперитонизацию зоны уретеро-илеоанастомозов, а, по возможности, и всего кондукта с последующим дренированием данной зоны. Эта задача облегчается при промежуточном размещении дренажных систем. В нашей практике все операции, сопровождающиеся цистэктомией, завершали таким способом (рис. 4). Данная технология позволяет исключить формирование местного отграниченного мочевого перитонита при микронесостоятельности мочеточничко-резервуарных анастомозов и оптимально дренировать малый таз при избыточной лимфоре.

При континентной деривации мочи с ортотопической локализацией мочевого резервуара мы использовали J-образно смоделированный сегмент подвздошной кишки (рис. 6). Зону мочеточниковых анастомозов и весь недетубуляризованный сегмент резервуара также всегда экстраперитонизируем. Использование модифицированного подвздошно-кишечного J-резервуара позволяет сохранить такие важные характеристики как низкое внутрирезервуарное давление, податливость к накоплению мочи, сознательный контроль за накоплением мочи и ее удержание. В то же время уменьшение площади слизистой тонкой кишки, которая участвует в реабсорбции мочи, позволяет снизить действие факторов, способствующих развитию нарушений водно-электролитного и кислотно-

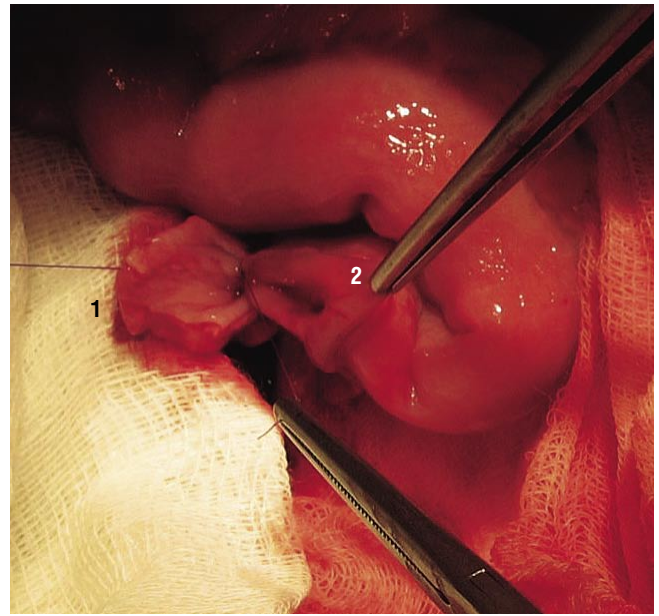


Рис. 5. Формирование мочеточничко-резервуарных анастомозов по методу Wallace. А – сформированная единая площадка из спатулированных дистальных сегментов мочеточников. Б – торцевая часть недетубуляризованного сегмента подвздошно-кишечного резервуара

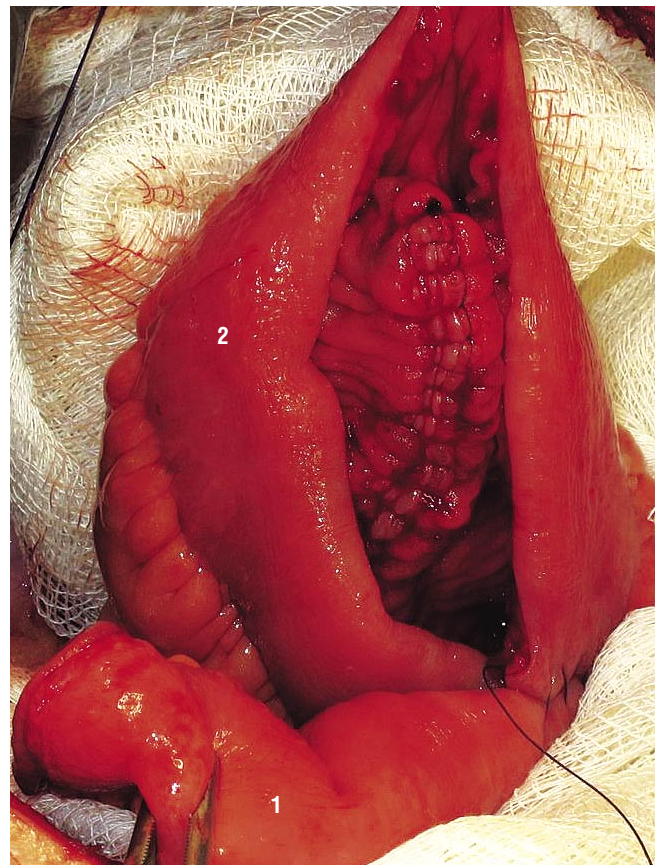


Рис. 6. Формирование подвздошно-кишечного мочевого J-резервуара. А – недетубуляризованный сегмент подвздошной кишки. Б – стенка резервуара

Костюк И.П.  
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ  
У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ МАЛОГО ТАЗА

основного равновесия и формированию отсроченных метаболических нарушений. Это приобретает особую актуальность у пациентов с дооперационными явлениями обтурационной хронической почечной недостаточности, а также у больных пожилого и старческого возраста.

Сравнение применяемых технологий мочевого деривации в анализируемые периоды показывает, что имевшая подавляющее преимущество в первом периоде методика Бриккера, во втором в значительной степени потеснена за счет континентных технологий. В то же время континентную деривацию Indiana Rauch мы практически перестали использовать (табл. 2).

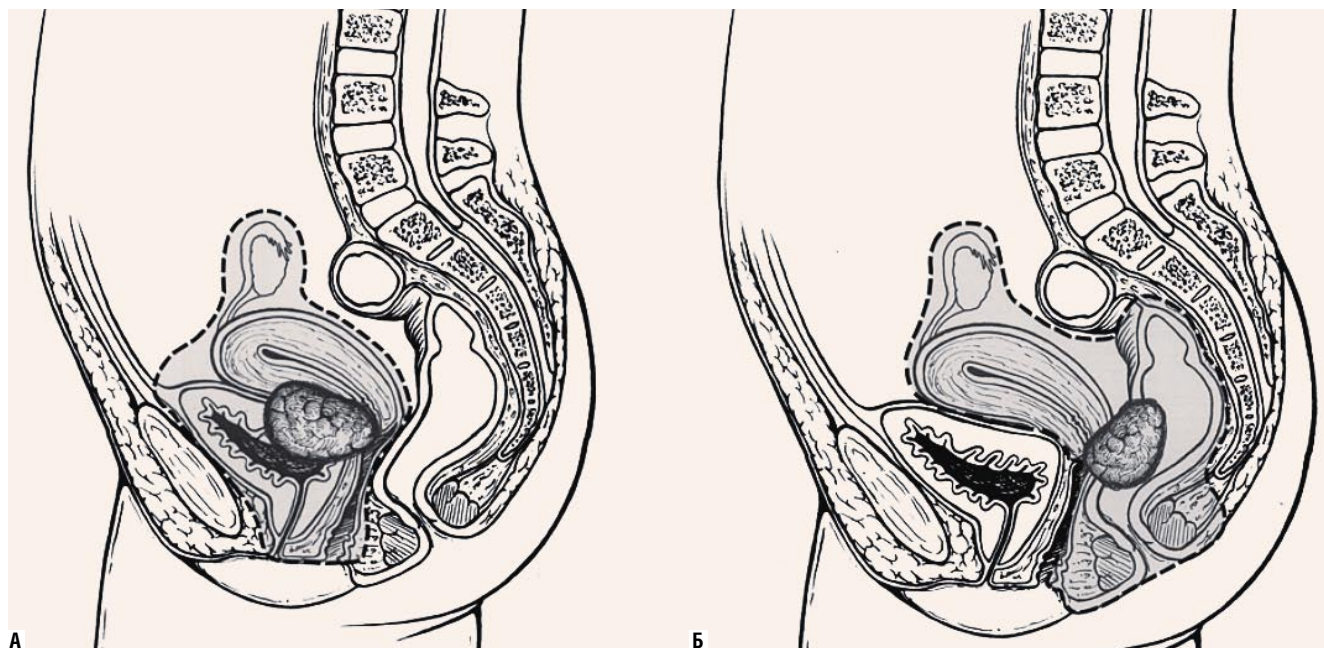
В таблице 3 представлены непосредственные результаты хирургического лечения анализируемых пациентов. Всего было диагностировано 78 осложнений у 47 больных, что составило 30,5 %. При этом в последние годы частоту послеоперационных осложнений удалось снизить до 23,5% с первичных 38,4%. Умерло 12 (7,8%) больных. 8 (10,9%) в первый из анализируемых периодов и 4 (4,9%) – во второй.

В представленном материале из 154 хирургических вмешательств, выполненных по поводу местнораспространенных опухолей органов малого таза 113 (73,4%) классифицированы как ЭМТ. Терминологически ЭМТ подразумевает полное моноблочное удаление всех органов малого таза. Первое сообщение о тазовой эвисцерации в лечении распространенных злокачественных опухолей было представлено А. Brunschwig в 1948 году [7]. Первым же исполнителем данной операции в 1940 году был Е. Bricker. Но сообщили авторы о своем опыте лишь спустя 10 лет, в 1950 году [6]. В последующем многие специалисты сообщали о своем опыте выполнения ЭМТ при лечении распространенных злокачественных опухолей шейки и тела матки, влагалища, прямой и ободочной кишок, МП, предстательной железы

**Табл. 3.** Ранние осложнения и летальность после хирургических вмешательств по поводу местнораспространенных опухолей органов малого таза с поражением мочевого пузыря

Осложнения / годы	2004-2007	2008-2011	Всего
Нагноение операционной раны	9	7	16
Несостоятельность мочеточниковых анастомозов	3	2	5
Несостоятельность толстокишечного анастомоза	2	2	4
Кишечная непроходимость	10	6	16
Перитонит	6	4	10
Кровотечение в брюшную полость	2	1	3
Желудочно-кишечное кровотечение	2	3	5
Пневмония	4	5	9
Острый инфаркт миокарда	2	3	5
Тромбоземболия ветвей легочной артерии	3	2	5
Всего осложнений	43	35	78
Осложненные пациенты	28 (38,4%)	19 (23,5%)	47 (30,5%)
Послеоперационная летальность	8 (10,9%)	4 (4,9%)	12 (7,8%)
Всего пациентов	73 (47,4%)	81 (52,6%)	154

и других органов. Некоторые специалисты, в том числе и автор первой публикации о подобном вмешательстве А. Brunschwig обозначал данное вмешательство как экзентерация органов малого таза [8]. Принимая во внимание, что эти два термина являются синонимами, с той лишь разницей, что корень у одного латинский, а у другого – греческий, то спор по поводу названия вмешательства нельзя рассматривать как принципиальный. Важно понимать, что ЭМТ подразделяются на передние, задние и полные, а также супра- и инфралаваторные (рис. 7).



**Рис. 7.** Объем удаляемых тканей при передней (А) и задней (Б) эвисцерации малого таза

Эта классификация создана и впервые использована для гинекологических больных, чаще всего для обозначения комбинированных операций при раке шейки матки [12]. В дальнейшем данная терминология была перенесена в клиническую практику оперативного лечения всех опухолей малого таза.

Передняя эвисцерация (рис. 7а) включает в себя удаление МП, уретры, влагалища, матки с придатками, всех прилегающих тканей вплоть до стенки малого таза. Задняя эвисцерация (рис. 7б) включает удаление матки с придатками, прямой кишки, и всех прилегающих тканей до стенки малого таза. Полная (тотальная) эвисцерация предполагает моноблочное удаление всех органов малого таза. В зависимости от отношения нижней границы резекции органов к диафрагме таза применяются термины супралевавторной и инфралевавторной эвисцерации малого таза.

Операции меньшего объема, но с удалением смежных органов и тканей относят к комбинированным вмешательствам, как это происходит в случаях резекции МП при его вовлечении в опухолевый процесс, исходящий из других органов.

### Заключение

Поражение МП при местнораспространенных опухолях органов малого таза в  $\frac{3}{4}$  случаев потребовало выполнения его эвисцерации. В 34,5% случаев после ЭМТ удалось смоделировать континентную деривацию мочи. При этом ортотопическое формирование мочевого резервуара выполнено в 16,8% наблюдений. Совершенствование технологии формирования мочевого резервуаром, их экстраперитонизация и завершение вмешательств чреспромежностным дренированием позволило снизить частоту серьезных послеоперационных осложнений, связанных с мочевой деривацией. Осложнения различной степени значимости диагностированы в послеоперационном периоде у 30,5% пациентов. Послеоперационная летальность составила 7,8%.

Таким образом, обширные хирургические вмешательства на органах малого таза (в первую очередь его эвисцерации) служат значительным резервом в комплексном лечении больных со злокачественными новообразованиями данной локализации. Их регулярное (неэпизодическое) выполнение, позволяет оптимизировать методологию резекционного этапа вмешательства, и наиболее рационально использовать имеющиеся реконструктивные возможности.

### Литература

1. Гоцадзе Д.Т. Экзентерация органов малого таза и его модификации / Д.Т. Гоцадзе. // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 43, № 6. – С. 653–656.
2. Давыдов М.И. Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях органов малого таза с поражением мочевого пузыря / М.И. Давыдов [и др.]. // Онкоурология. – 2006. – № 2. – С. 26–30.
3. Поляничко М.Ф. Усовершенствование, диагностика и разработка восстановительных операций при хирургическом и комбинированном лечении злокачественных новообразований мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Поляничко. – Ростов н/Д, 1980. – С. 75.
4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2012. – 259 с.
5. Широкоград В.И. Хирургическая реабилитация больных местно-распространенными опухолями органов малого таза: дис. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2002. – 265 с.
6. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration / E.M. Bricker // Surg. Clin. North. Am. – 1950. – Vol. 30. – P. 1511.
7. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma / A. Brunschwig // Cancer. – 1948. – Vol. 1. – P. 177–183.
8. Brunschwig A. Extended pelvic exenteration for advanced cancer of the cervix. Long survivals following added resection of involved small bowel / A. Brunschwig, H.R. Barber // Cancer. – 1964. – Vol. 17. – P. 1267–1270.
9. Chiva L. Orthotopic neobladder after pelvic exenteration for cervical cancer / L. Chiva, F. Lapuente // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108. – P. 2–31.
10. Goldberg G.L. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003) / G.L. Goldberg [et al] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101. – P. 261–268.
11. Lopez M.J. Evolution of pelvic exenteration / M.J. Lopez, L. Barrios // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2005. – Vol. 14. – N. 3. – P.587–606.
12. Magrina JF. Types of pelvic exenterations: a reappraisal / J.F. Magrina // Gynecol. Oncol. – 1990. – Vol. 37. – P. 363–366.

### Контактная информация

Костюк И.П.  
Тел.: +7 (921) 943-07-75  
e-mail: dr.igor.kostyuk@gmail.com

## ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ДЕРМОТЕНЗИИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛЕНИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО И ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пятаков С.Н., Завражнов А.А., Федосов С.Р., Шевченко А.В.  
 Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

УДК: 617.586-089.844:616.718-005.4

### Резюме

Целью исследования, в которое были включены 239 пациентов с раневыми дефектами мягких тканей голени, явилось улучшение результатов лечения больных с обширными гнойно-некротическими ранами мягких тканей голени различной этиологии на основе разработки и внедрения в клиническую практику усовершенствованной оригинальной методики дозированной дермотензии. Показано, что предложенная методика динамической дермотензии позволяет ускорить пластическое закрытие ран, сократить сроки пребывания больных в стационаре, улучшить непосредственные косметический и функциональный результаты лечения, а также создать перспективы дальнейших пластических реконструктивных операций.

**Ключевые слова:** дермотензия, лечение ран, раневой дефект голени.

Лечение раневых дефектов, возникающих в результате гнойно-некротической инфекции мягких тканей и механических повреждений, остается актуальной проблемой хирургии [2, 19]. Современный подход к лечению больных с мягкоткаными дефектами предусматривает раннее закрытие раневой поверхности, что невозможно без проведения адекватной первичной и/или вторичной хирургической обработки и выполнения кожно-пластических операций [3, 10]. При этом хирургическая обработка патологического очага может увеличивать раневой дефект, а кожная пластика в контаминированной ране сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений [16].

Среди огромного арсенала кожно-пластических операций для закрытия раневых дефектов наиболее часто используют пластику местными тканями, которая может выполняться одномоментно или методом дозированной дермотензии [9, 11, 12, 13]. При дефиците местных тканей используют пластику расщепленным кожным лоскутом, а при расположении раны в функционально значимой зоне применяют пластику перемещенным лоскутом на постоянной или временной питающей ножке и на микрососудистых анастомозах [1, 7, 14].

Выбор метода пластического закрытия обычно определяется возрастом больного, тяжестью состояния, наличием сопутствующих заболеваний, но, главным образом, локализацией и характером патологического процесса [5].

Наиболее сложную группу для лечения представляют больные с раневыми мягкоткаными дефектами на

### ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ДЕРМОТЕНЗИИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛЕНИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО И ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пятаков С.Н., Завражнов А.А., Федосов С.Р., Шевченко А.В.

Goal of research in which 239 patients with wound defects of soft tissues of the lower leg were included has become results improvement of patients treatment with vast purulent necrotic wounds of soft tissues of the lower leg of different etiology based on elaboration and clinical practical application of improved original methods of the dosed dermotension. It is demonstrated that suggested methods of the dynamic dermotension allows to accelerate plastic wounds contraction, reduce duration of hospital stay of patients, improve direct cosmetic and functional results of the treatment as well as create prospects of further plastic reparative surgeries.

**Keywords:** dermotension, wound treatment, wound defect of the lower leg.

голении, возникающими после гнойно-некротического процесса или высокоэнергетической травмы. Сложность клинической ситуации определяется анатомическими особенностями данной области (малым резервом пластического материала и тонкими по толщине кожно-подкожно-фасциальными лоскутами), а также частым (в 12–15% случаев) наличием остита или остеомиелита берцовых костей [8]. Кроме того, первичное санирующее оперативное вмешательство, сопровождаемое иссечением некротических тканей и костными резекциями, может привести к грубой деформации раны с невозможностью ее закрытия местными тканями. Пластика раны лоскутом на сосудистой ножке может быть затруднена в условиях постоянной контаминации. Пластика свободным расщепленным лоскутом является лишь временным решением проблемы и функционально не пригодной при сохранении опороспособности конечности. В этой связи перспективным является закрытие раневых дефектов с помощью использования всех возможностей дозированной дермотензии [4, 6, 15, 17, 18, 20].

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения больных с обширными гнойно-некротическими ранами мягких тканей голени различной этиологии на основе разработки и внедрения в клиническую практику усовершенствованной методики дозированной дермотензии.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 239 больных с раневыми дефектами мягких тканей голени различной

этиологии, переведенных с 2006 по 2011 гг. в Краснодарскую краевую клиническую больницу № 1 им. профессора С.В. Очаповского (ККБ № 1) из других лечебно-профилактических учреждений Краснодарского края. Среди них 137 больных имели посттравматические дефекты мягких тканей ( $Scp. = 160 \pm 16 \text{ см}^2$ ) и 102 больных – раневые дефекты после перенесенных гнойно-некротических процессов кожи, подкожной клетчатки и остеомиелита ( $Scp. = 182 \pm 24 \text{ см}^2$ ). Практически все больные ранее подверглись оперативному лечению в объеме первичной хирургической обработки – 59%, некрэктомии – 9%, открытой фасциотомии – 6% и вторичной хирургической обработке – 32% с сегментарной резекцией костей голени – 9%.

В условиях ККБ № 1 всем больным проводилось хирургическое лечение, направленное на удаление некротических тканей, стихание воспалительных явлений и кожно-пластическое закрытие ран. В период с 2006 по 2008 гг. 103 (95%) больным закрытие ран голени выполнялось только свободной аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом (группа 1). В период с 2008 по 2011 гг. у 90 (69%) больных применялась дозированная дермотензия с использованием авторских методик (группа 2). Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и объему повреждений покровных тканей ( $p \geq 0,05$ ).

Пластические операции производились только во второй фазе раневого процесса. С целью подготовки ран к закрытию больным выполнялись хирургические обработки (первичные или вторичные), которые во 2 группе сопровождались наложением вакуумных повязок (V.A.C.) по общепринятой методике (рис. 1).

Для оценки состояния тканей в зоне раневого дефекта, динамики течения раневого процесса и эффективности применяемого лечения использовались микробиологические, цитологические, планиметрические исследования, а так же проводилась оценка микроциркуляции в области раны путем измерения транскутанного напряжения кислорода в капиллярной крови кожи

( $TcPO_2$ ) с помощью оксимонитора и лазерной доплеровской флоурометрии.

Разработанная система для проведения дермотензии включала в себя аппарат внешней фиксации со спицами Киршнера, к которым закреплялись параллельные стержни с отверстиями (рисунок 2).

Между спицами и стержнями устанавливались упругие тарированные пружины диаметром 0,7–0,8 см и длиной 10–12 см, соединенные нитями со стержнями аппарата внешней фиксации и датчики силы натяжения нитей (тензодатчики). Датчики включались в состав системы (индикатора) мониторинга для обеспечения задания и контроля величины силы натяжения.

Дермотензия осуществлялась следующим образом: предварительно по длине раны (отступя 1–1,5 см от края) через всю толщу кожно-подкожно-фасциального лоскута в виде «змейки» проводили спицы Киршнера. При этом концы спиц выводили на кожу и загибали для предотвращения травматизации эпидермиса. Заранее оба силовыводящих элемента тензодатчика (Г-образной формы) снабжали толстыми лавсановыми нитями-тягами. Одну из нитей проводили при помощи шовной иглы с внутренней поверхности лоскута с захватом спицы Киршнера, чем достигали наименьшую травматизацию и ишемию мягких тканей во время тензии. Затем, в зависимости от локализации раневого дефекта на конечности, монтировали аппарат внешней фиксации на основе комплекта аппарата Илизарова. На штангах, полукольцах и кольцах аппарата, на высоте не менее 10 см укрепляли два и более параллельно расположенных стержня с отверстиями, к которым фиксировались стержни-спиценатяжители. К этим стержням крепили тензодатчики и тарированные пружины, снабженные нитью. Количество датчиков, пружин, стержней-спиценатяжителей, спиц и длина нитей зависели от размеров, формы и расположения раневого дефекта. Вытяжение лоскутов проводили путем растяжения пружин на необходимую длину с поддержанием заданной степени натяжения, контролируемой с помощью датчика. Вся система обеспечивала непрерывное и «мягкое»



Рис. 1. Хирургическая обработка раны голени и наложение вакуумного дренирования

Пятаков С.Н., Завражнов А.А., Федосов С.Р., Шевченко А.В.  
 ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ДЕРМОТЕНЗИИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ  
 ТКАНЕЙ ГОЛЕНИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО И ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



Рис. 2. Этапы выполнения методики дозированной дермотензии

растяжение кожно-подкожно-фасциального лоскута без перевязок раны, делая методику более комфортной для пациента, исключая многократное, в течение суток, подтягивание нитей «на глаз». Перевязки ран выполняли один раз в сутки, используя в зависимости от фазы раневого процесса мази на водорастворимой основе или специальные раневые покрытия. При необходимости, в ходе перевязок изменяли угол и направление тензии каждого кожно-подкожно-фасциального лоскута, достигая хорошей адаптации краев раны. После окончания тензии на рану накладывали вторичные ранние швы (рис. 3).



Рис. 3. Наложение вторичных швов после окончания дермотензии

### Результаты и обсуждение

При использовании методики дозированной дермотензии для закрытия раневых дефектов на голени решались следующие задачи:

1. Обеспечение контролируемой дермотензии в режиме постоянного времени в диапазоне величин 0,5–5,0 кг (5–50Н) с помощью калиброванного пружинного элемента и постоянного мониторинга за значениями;
2. Проведение постоянного и адекватного растяжения кожно-подкожно-фасциальных лоскутов без выполнения перевязок;
3. Использование методики как на ранах простой конфигурации (в виде эллипса или двух параллельных линий), так и на ранах неправильной формы;

4. Гашение колебательных движений (толчков и ударов, действующих на раму устройства) в различных участках раневой поверхности, что создает благоприятные условия для регенеративного процесса и устраняет «распиливающий» эффект нитей;
5. Обеспечение дермотензии, дозированной по силе натяжения кожно-подкожно-фасциального лоскута и регулирование угла его прилегания к раневой поверхности с целью достижения плотного соприкосновения стенок раны и создания наиболее благоприятных условий для перевязок;
6. Повышение уровня медико-социальной реабилитации за счет закрытия раны местными тканями (без применения других видов кожной пластики).

Особо следует отметить, что выполнение растяжения мягких тканей «на глаз» с помощью рутинного ручного натягивания нитей вызывает ишемизацию краев лоскутов и образование зон вторичного некроза, что создает условия для вторичного инфицирования и в конечном итоге приводит к еще большему дефициту пластического материала мягких тканей. В других случаях, тензия оказывается малоэффективной из-за быстрого провисания нитей.

Предложенная методика дермотензии решает эти задачи, сведя до минимума возможные недостатки. Постоянное вытяжение лоскута с контролем уровня допустимого натяжения в различных участках раневой поверхности позволяет максимально быстро закрыть тканевой дефект не вызывая нарушения кровоснабжения в вытягиваемых участках кожи, о чем свидетельствовали показатели транскутанного напряжения кислорода в капиллярной крови, измеренные в разных точках и в разные временные интервалы у наших больных (табл. 1).

Табл. 1. Показатель транскутанного напряжения кислорода ( $TcPO_2$ ) в капиллярной крови вытягиваемых кожных лоскутов

Временной интервал	Показатель $TcPO_2$	Достоверность различий
До начала тензии	$67 \pm 5$ мм рт. ст.	–
Через 1 сутки	$54 \pm 4$ мм рт. ст.	$p \geq 0,05$
Через 3 суток	$60 \pm 5$ мм рт. ст.	$p \geq 0,05$
Через 5 суток	$62 \pm 3$ мм рт. ст.	$p \leq 0,05$

Кожа в верхней трети голени являлась хорошим пластическим материалом для дермотензии по описанной методике (особенно при растяжении в поперечном направлении относительно оси конечности), что позволило полностью закрыть раневые дефекты площадью до 120 см<sup>2</sup> в 74 (82%) случаях. При локализации дефекта кожи площадью более 80 см<sup>2</sup> в нижней трети голени, дозированная дермотензия в 16 (18%) случаях дополнялась аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом.

Использование дермотензии при закрытии дефектов, образовавшихся после некротической формы рожистого воспаления (2 наблюдения), оказалось не эффективным в связи с высоким риском формирования зон вторичного некроза кожи, о чем свидетельствовали показатели ТсРО<sub>2</sub> в капиллярной крови в местах предполагаемой тензии (менее 32 мм рт. ст.). В то же время раневые дефекты, возникшие после обширных, в том числе некротизирующих инфекций, после купирования инфекционного процесса в 88% случаев (у 14 из 16 пациентов) были закрыты местными тканями только с помощью дозированной дермотензии.

Наилучшие результаты дермотензии на голени были достигнуты при лечении ран травматического происхождения. Нам удалось только этой методикой устранить раневые дефекты у 52 (92%) больных. В 3 (6%) случаях пластика местными тканями была дополнена аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом.

Важным преимуществом непрерывного растяжения кожных лоскутов путем использования постоянных сил заданной величины явились более активная стимуляция ангиогенеза и увеличение эластических свойств кожи, что в конечном итоге приводило к увеличению площади и к ускорению закрытия раневого дефекта в сравнении с пластикой расщепленным кожным лоскутом. В группе 1 раны были закрыты за 25,1 ± 0,9 суток, в группе 2 – за 21,3 ± 1,1 суток (p < 0,05).

При анализе отдаленных результатов используемых видов закрытия раневых дефектов голени по Ванкуверской шкале состояния рубца (VPS) через 1 месяц после выписки из стационара всеми больными отмечены явные преимущества дозированной дермотензии по сравнению с пластикой расщепленным кожным лоскутом (p ≤ 0,01) – таблица 2. Немаловажно то, что площадь, занимаемая рубцом после дермотензии, была в 12–20 раз меньше, чем площадь функционально слабопригодной кожи при свободной аутодермопластике.

Таким образом, предложенная методика динамической дермотензии позволяет значительно ускорить пластическое закрытие ран, сократить сроки пребывания больных в стационаре, а также улучшить непосредственные косметический и функциональный результаты лечения, а также создать перспективы дальнейших пластических операций у больных с раневыми дефектами мягких тканей голени гнойно-некротического и травматического происхождения.

Табл. 2. Оценка состояния рубца через 1 месяц после выписки из стационара

Ванкуверская шкала оценки рубцов (VPS)	Группа 1	Группа 2
Пигментация	3	2
Высота рубца	1	0
Пластичность	0	3
Васкуляризация	1	1

#### Литература

- Амирасланов Ю. А., Саркисов Д.С., Колокольникова Е.Г. и др. Пластика дефектов мягких тканей методом дозированного растяжения. Врач 1993; 2; 25–27.
- Амирасланов Ю.А., Митиш В.А., Борисов И.В. и др. Ранние реконструктивно-восстановительные операции при обширных травматических повреждениях голени, осложненных гнойной инфекцией. Хирургия 1998;5: 36–39.
- Бобров М.И., Ежов Ю.И., Иванов А.М. Первичные и ранние кожно-пластические операции у травматолого-ортопедических больных с гнойной раневой инфекцией. Материалы научной конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии», проводимой в рамках международного форума «Человек и травма». Часть 7: Тез. докл. Нижний Новгород 2001; 136–138.
- Бортквявичус Э.П., Рубикас Р.А. Устройство для сведения краев раны. Открытия. Изобретения 1989; 6: 20.
- Гостищев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А. и др. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций у больных с хирургической инфекцией. Хирургия 2009; 12: 19–24.
- Дамбаев Г.Ц., Монасевич Л.А., Кирш В.А. и др. Устройство для сближения краев раны. Открытия. Изобретения 1989; 5: 12.
- Ефименко Н.А., Рыбаков С.М., Грицок А.А. и др. Пластическое замещение дефектов тканей конечностей (компьютерный анализ результатов лечения, моделирование и прогнозирование). Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2001; 3: 50–59.
- Зайцев А.Б. Реконструктивно-Восстановительное лечение больных с остеомиелитом голени. Автореф. Дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород; 2009; 23 с.
- Измайлов Г.А., Ахметзянов Ш.И., Измайлов С.Г. Устройство для сближения краев раны. Открытия. Изобретения 1983; 13: 27.
- Митиш В.А., Амирасланов Ю.Л. Пластические и реконструктивные операции в гнойной хирургии и травматологии. Хирургия 2000; 4: 41–44.
- Рамазанов Р.М. Экспериментально-клиническое обоснование способа лечения послеоперационных и рецидивных вентральных грыж с применением механического шва: Автореф. Дисс. Канд. мед. наук. Казань, 1983; 24 с.
- Соков Е.Л. Способ сближения краев раны. Хирургия 1988; 4: 130–131.
- Чертов Е.А., Жеребицкий А.В., Юсупов Ю.Н. Управляемое раскрытие ран аппаратом спицевой кожной фиксации как метод лечения анаэробной инфекции нижних конечностей. Вестн хир 1998; 2: 66–68.
- Abramson D.L., Gibstein L.A., Pribaz J.J. An inexpensive method of intraoperative skin stretching for closure of large cutaneous wounds. Ann Plast Surg 1997; 38: 540–542.
- Browne T. Closing a wide wound by using two stout spinal needles and three Allis forceps. Plast Reconstr Surg 1998; 101 (4): 1160–1161.
- Caruso D.M., King T.J., Tsujimura R.B., Weiland D.E., Schiller W.R. Primary closure of fasciotomy incisions with a skin-stretching device in patients with burn and trauma. J Burn Care Rehab 1997; 18 (2): 125–132.
- Harvey R.J., Litwak Ph., Ribich W.A., Dbowik J.M. Wound closing device. Патент США №4430998, МКИ А 61 В 17/08 1984.
- Hirshowitz B., Lindenbaum E., Har-shai Y. A skin-stretching device for the harnessing of viscoelastic properties of skin. Plast Reconstr Surg 1993; 92: 260–270.
- Narayanan K., Futrell J.W., Bentz M., Hurwitz D. Comparative clinical study of the sure-closure device with conventional wound closure techniques. Ann Plast Surg 1995; 35: 485–491.
- Sangwan S.S., Sharma V., Siwash R.C. Role of pin traction in wound closure. Orthopedics 1999; 22 (4): 419–422.

## ЛИПИДО-КОЛЛОИДНЫЕ ПОВЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ И ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ОБШИРНЫХ РАН КОНЕЧНОСТЕЙ

Дарвин В.В.<sup>1</sup>, Лобанов Д.С.<sup>2</sup>, Васильев В.В.<sup>2</sup>, Краснов Е.А.<sup>2</sup>

УДК: 616.717/.718-002.44:615.451.3

<sup>1</sup> МИ ГОУ ВПО «СурГУ ХМАО-Югры», г. Сургут

<sup>2</sup> БУ ХМАО-Югры «Сургутская ОКБ»

### Резюме

Проведен анализ эффективности включения в комплексную программу лечения больных с трофическими язвами и длительно незаживающими обширными ранами конечностей современных липидо-коллоидных перевязочных материалов. Выявлено сокращение времени перевязки на  $4,9 \pm 0,6$  минут и длительности стационарного лечения на  $7,8 \pm 3,2$  суток.

**Ключевые слова:** трофические язвы, липидно-коллоидные повязки, некрэктомия.

Одной из существенных проблем современной хирургии остаются гнойно-некротические поражения тканей конечностей, развивающиеся как на фоне сосудистой патологии, так и у больных сахарным диабетом. Длительно незаживающие инфицированные язвы влекут за собой тяжелые последствия: от высокой ампутации конечности до смерти пациента [5, 6, 12]. Среди причин летальных исходов доля хирургической инфекции составляет 1,7–35,3% [4, 5, 12]. Количество пациентов, страдающих длительно незаживающими трофическими язвами различной этиологии, достигает 2–6% [2, 3, 5, 6, 7, 11, 12]. Также, в мире сохраняется тенденция роста количества больных с синдромом диабетической стопы (СДС), доля которых в США составляет 3–8%, в России – 4–10% от числа всех больных сахарным диабетом [1, 5, 7, 9, 11, 12]. При этом, сочетание гнойно-некротических поражений с критической ишемией нижней конечности практически не оставляет шансов на сохранение последней и ставит под сомнение благополучный исход лечения. Как правило, такие больные обременены тяжелыми сопутствующими заболеваниями, резко повышающими риск хирургического вмешательства.

Оталкивающий вид, специфический запах язв ведет к серьезным психосоциальным последствиям. К тому же одной из существенных особенностей таких язв является то, что они никогда не заживают без специального лечения. При этом хирургическое лечение и медикаментозная терапия гнойной раны не являются конкурирующими или взаимно заменяющими методами. Их можно рассматривать только как дополняющими друг друга компонентами комплексной терапии.

Наибольшее распространение в современной практической хирургии получила методика лечения гнойных ран и трофических язв под повязкой с использованием различных мазей, которая на сегодняшний день остается основной в клинической практике, так как она удобна практически и выгодна экономически [1, 3]. Как известно,

### THE LIPID-COLLOID DRESSING USE FOR TREATMENT OF NON-HEALING WOUNDS AND VENOUS ULCERS

Darvin VV, Lobanov DS, Vasilev VV, Krasnov EA

The analysis of the effectiveness of inclusion of lipid-colloid dressings into comprehensive treatment program for patients with venous (trophic) ulcers and non-healing wounds of limbs is presented.

**Keywords:** trophic ulcers, lipido-colloid dressings, necrectomy.

основное назначение перевязочных средств состоит в создании условий, обеспечивающих успешное заживление. Ранее эта задача решалась с помощью ватно-марлевых повязок, которые предохраняли рану от загрязнения и впитывали экссудат [3]. Доказано, что такая повязка приводит к замедлению или даже полному подавлению пролиферации кератиноцитов, образованию струпа, который состоит из высохшего экссудата и клеточного детрита, который служит механическим препятствием для миграции с краев раны эпителиоцитов, и значительно удлиняет время заживления [9, 11]. К тому же, низкая дегидратирующая способность и слабое некротическое действие общепринятых препаратов для лечения ран и язв не обеспечивает достаточное их очищение. Большинство используемых на сегодняшний день мазей, обладает узконаправленным действием, а, например, для лечения в первой фазе раневого процесса необходимо воздействие как минимум в трех направлениях: усиление оттока из раны, некротическое действие, подавление микрофлоры [3, 8].

Для эффективного воздействия на раневую процесс современный перевязочный материал должен быть атравматичным и обеспечивать заживление раны во влажной среде [2, 6, 7, 8]. В России зарегистрирован ряд повязок созданных с применением липидо-коллоидной технологии, которая обеспечивает соблюдение выше указанных принципов. Основой данной технологии является соединение гидроколлоидных частиц с частицами вазелина на неокклюзионной мелкоячеистой сетчатой матрице (Cellosorb® NA, Urgotul® «Laboratoires Urgo»). Значительный интерес представляют липидо-коллоидные повязки, импрегнированные ионами серебра. Данные перевязочные средства обладают широким спектром бактерицидного действия и характеризуются быстрым и пролонгированным антибактериальным действием (Cellosorb® Ag, Urgotul® S.Ag «Laboratoires Urgo»). Применение топических средств, содержащих сульфадиазин



серебра, особенно оправдано в условиях критической колонизации при наличии обширных раневых дефектов с высоким риском инфицирования [10].

Кроме того, в последнее время в изучении хирургической инфекции обоснованно уделяется огромное внимание биопленкам, которые являются основной формой бактериальной жизни и представляют собой способ адаптации и устойчивости бактерии к антибактериальным средствам: большинство лекарств не проникают через пленку. Липидо-коллоидные абсорбирующие повязки обладают впитывающим эффектом, ведущим к устранению клеток биопленки. Так, после контакта повязок с биопленками численность бактерий в зависимости от вида сокращается на 55–70% [10]. В лабораторных условиях Quatavaux S. с соавт. [10] было продемонстрировано антимикробное воздействие липидо-коллоидной серебродержащей абсорбирующей повязки на биопленки бактерий *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Биопленки подверглись разрушению на 99,97% и 99,98%, соответственно, после первого дня контакта. Антимикробное действие на *S. aureus* сохранялось в течение 7 дней. Наблюдения показали существенное сокращение популяции бактерий в биопленках после 2 дней контакта с липидо-коллоидной серебродержащей абсорбирующей повязкой [10].

**Цель исследования:** изучить эффективность включения в комплексную программу лечения больных с трофическими язвами и длительно незаживающими обширными ранами конечностей современных липидно-коллоидных перевязочных материалов.

### Материалы и методы

Аналізу подвергнуты 14 пациентов с трофическими язвами и обширными длительно незаживающими ранами конечностей, пролеченных на базе хирургического отделения Сургутской ОКБ в 2010–2011 гг., которые составили основную группу. Мужчин из них 6 (42,9%), женщин – 8 (57,1%). Средний возраст –  $54 \pm 1,1$  лет, при этом 74,2% трудоспособного населения.

В группу сравнения (контрольная группа) вошли 12 пациентов, которые получили лечение в 2008–2009 гг. с применением традиционных марлевых повязок с водорастворимыми мазями («левомеколь», «левосин» или «актовегин», «солкосерил» в зависимости от фаз раневого процесса). Консервативная медикаментозная терапия и объем хирургического пособия не отличались от основной группы. Пациенты контрольной группы сопоставимы по основным параметрам (возраст, пол, основная и сопутствующая патологии, длительность заболевания и площадь поражения конечности) с основной группой больных.

В комплексную терапию гнойных ран и язв включали: антибактериальные препараты с учетом региональной чувствительности микроорганизмов, дезагреганты, препараты, улучшающие реологию крови, антикоагулянты, физиолечение и гипербарическую оксигенацию, вторичную хирургическую обработку язв и этапные

некрэктомии «по требованию»; по показаниям – аутодермопластику свободным расщепленным лоскутом. В основной группе местно, в зависимости от фазы раневого процесса, использовали повязки французской фирмы «Laboratoires Urgo»: Urgotul<sup>®</sup>, Urgotul<sup>®</sup> S.Ag, Urgosorb<sup>®</sup>, Cellosorb<sup>®</sup> и Algoplaque<sup>®</sup>. На выбор повязки влияло наличие признаков критической микробной колонизации: при явлениях активного воспаления использовали повязки, содержащие сульфадиазин серебра.

В первой фазе раневого процесса перевязки проводили ежедневно: промывание язвы физиологическим раствором с наложением повязки Urgosorb<sup>®</sup> либо Cellosorb<sup>®</sup>. На гранулирующие раны и язвы (вторая фаза раневого процесса) накладывали Algoplaque<sup>®</sup> либо Urgotul<sup>®</sup>, Urgotul<sup>®</sup> S.Ag. Смену повязок осуществляли раз в 2–4 дня.

Нами были использованы как моно повязки «Laboratoires Urgo», так и их различные комбинации. Наилучший результат, по нашему мнению, удалось добиться сочетанием Urgotul<sup>®</sup> или Urgotul<sup>®</sup> S.Ag с Urgosorb<sup>®</sup> либо Cellosorb<sup>®</sup> в зависимости от фазы раневого процесса, степени колонизации и объема эксудации.

### Результаты и их обсуждения

Объективный анализ больных с трофическими язвами и длительно незаживающими инфицированными ранами, позволил установить, что по этиологии поражений преобладали пациенты с трофическими язвами при сочетанной патологии (сахарный диабет + облитерирующий атеросклероз) – 3 (21,4%), синдромом диабетической стопы – 3 (21,4%), венозными трофическими язвами – 3 (21,4%). У 2 (14,3%) больных были язвы на фоне хронической артериальной недостаточности, у 2 (14,3%) – травматические повреждения кожного покрова дистальных отделов конечностей (кисти и стопы), в том числе после вскрытия обширных абсцессов и флегмон и у 1 (7,2%) – тотальное поражение левой нижней конечности буллезно-некротической формой рожи.

При анализе удобства и степени выраженности болевого синдрома при смене повязок у больных основной группы установлено: 87,7% опрошенных вовсе не испытывали или испытывали незначительный дискомфорт при удалении повязки, 8,2% – отмечали невыраженные боли, а 4,1% больных – умеренные боли. При этом обезболивания, как во время перевязок, так и непосредственно после них, не потребовалось ни у одного больного основной группы. Тогда как в контрольной группе анальгетики назначались при перевязках у 57,8% пациентов, и только 24,8% пациентов отметили умеренный или слабо выраженный болевой синдром.

Время, затраченное на проведение перевязки в основной группе, составило  $12,5 \pm 3,4$  мин, в контрольной –  $17,4 \pm 2,8$  мин. Сокращение времени связано с отсутствием необходимости проводить отмачивание салфеток при использовании липидно-коллоидных повязок.

Исчезновение специфического запаха, исходящего от язв и ран и улучшение их внешнего вида в основной

Дарвин В.В., Лобанов Д.С., Васильев В.В., Краснов Е.А.  
 ЛИПИДО-КОЛЛОИДНЫЕ ПОВЯЗКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ  
 И ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ОБШИРНЫХ РАН КОНЕЧНОСТЕЙ

группе наблюдалось на  $6,4 \pm 0,4$  сутки, в контрольной – на  $8,6 \pm 0,5$  сутки.

Площадь трофических язв перед началом лечения составляла от 12 до 34 см<sup>2</sup>. Посттравматические раны – площадь составила 25,4 и 32,1 см<sup>2</sup>.

В основной группе у всех пациентов удалось достигнуть полной эпителизации трофических язв и заживления обширных раневых дефектов. Средний срок лечения при этом у больных с трофическими язвами составил  $59,8 \pm 3,6$  суток, с гнойными ранами –  $12,4 \pm 1,6$  суток. В контрольной группе полной эпителизации трофических язв удалось достичь у 77,7% больных, средние сроки лечения –  $76,7 \pm 4,1$  и  $16,3 \pm 1,4$  суток, соответственно. Статистически достоверные различия выявлены при заживлении трофических язв ( $p \leq 0,05$ ), в группе больных с гнойными ранами достоверных различий не было обнаружено ( $p \geq 0,05$ ), но выявлена тенденция к появлению статистически значимых различий.

В целом средний койко-день составил: в основной группе –  $21,6 \pm 4,1$  суток, в группе сравнения –  $29,4 \pm 7,3$  суток. Статистически достоверные различия выявлены не были ( $p \geq 0,05$ ).

Как в основной, так и в контрольной группах больных осложнений местного лечения трофических язв и обширных ран конечностей нами не зафиксировано.

## Заключение

Комплексная терапия трофических язв и длительно незаживающих гнойных ран с использованием прогрессивных раневых покрытий (advanced wound care), произведенных по липидно-коллоидной технологии, своевременное выполнение этапных некрэктоми «по требованию» в сочетании с адекватно подобранной медикаментозной терапией основного заболевания позволяют добиться оптимальных результатов лечения, значительно улучшить переносимость перевязок, сократить длительность пребывания пациента в стационаре и в общей сложности – длительность временной нетрудоспособности, что, в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов данной сложной категории.

## Литература

1. Даценко Б.М., Ляпунов М.А., Мохерт Н.А. Теория и практика местного лечения гнойных ран // Киев: «Здоров'я», 1995. – 190 стр.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом // Министерство Здравоохранения РФ. – М., 2003.
3. Раны и раневая инфекция: рук. для врачей. / Кузин М. И., Костюченко Б. А. – М.: Медицина, 1990. – 592 стр.
4. Сажин В.П., Ющенко Г.В., Бодрова Н.Г. Влияние эндовидеохирургических операций на частоту развития гнойных хирургических осложнений // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова № 9, – 2007. – С. 36–39.
5. Синдром диабетической стопы / под ред. И.И. Дедова, М.Б. Анциферова, Г.П. Галстяна, А.Ю. Токмаковой. – Москва – 1998. – 143 с.
6. Флебология: рук. для врачей / под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, – 2001. – С. 520–521.
7. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam // The Netherlands: International Working Group on the Diabetic Foot – 2007.

8. Jefcoate W. J., Harding K. Diabetic foot ulcers // Lancet. – 2003; 361. – P. 1545–1551.
9. Melissa F. Green, Zarrintaj Aliabadi, Bryan T. Green Diabetic foot: Evaluation and management. // South Med. J., 2002; 95(1): P. 95–101.
10. Quatravaux S., Rodrigues S., Desroche N. et al Comparison of two methods for the quantification of a bacterial biofilm in the presence of bactericidal agent. // Franc., Nexidia SAS, ENESAD, Dijon; Laboratoires Urgo, Chenove., 2002.
11. Ragnerson-Tennvall G., Apelqvist J. Cost – effective management of diabetic foot ulcers. // Pharmacoeconomics, 1997 Jul.; 12(1): P. 42–53.
12. Reiber G.E. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. / Ltvn and O'Neal's The Diabetic Foot / Mosby. 2001. – P. 13–32.

## Контактная информация

Дарвин Владимир Васильевич  
 628412, г. Сургут, Тюменская обл., ул. Энергетиков, 22, каб. 411  
 Тел.: +7 (3462) 527-450  
 e-mail: dvv@mi.surguttel.ru

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Розберг Е.П., Зубрицкий В.Ф., Козлов Ю.А., Шашолин М.А.  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК: 616-089.168.1-002.3-084

### Резюме

В статье представлен критический анализ современного состояния проблемы антибактериальной профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационного периода. Анализируются наиболее перспективные способы усиления мер профилактики хирургической инфекции. Рассматриваются результаты использования этих методик на основании собственных исследований.

**Ключевые слова:** гнойно-септические осложнения, профилактика, послеоперационный период.

Анализируя современное состояние проблемы послеоперационных инфекционных осложнений, следует отметить, что она продолжает оставаться актуальной, несмотря на все современные достижения медицины. В настоящее время частота случаев инфекций операционных ран колеблется от 3 до 45%, что сопоставимо с показателями, имевшимися в эпоху до использования антибиотиков (Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. 2004., Плечев В.В. с соавт. 2003, Савельев В.С. и др 2003, Mangram A.J. et al. 2003.).

Распространённость инфекционных осложнений не уменьшается по ряду биологических и социальных причин:

1. Укрупнение больниц с формированием особых эпидемиологических условий: большой плотностью людей, преимущественно ослабленных (пациенты), и медицинского персонала, являющихся при санитарных нарушениях переносчиками или даже постоянными носителями внутригоспитальных штаммов. Это обстоятельство в условиях тесного контакта больных и медицинского персонала приводит к быстрому распространению патогенных возбудителей, в особенности при воздушно-капельном и контактно-бытовом механизме передачи.
2. Формирование ятрогенного механизма передачи возбудителей инфекций, связанного с инвазивными вмешательствами. Инвазивные методы диагностики и лечения приводят к повреждению естественных барьеров антибактериальной защиты (кожа, слизистые), травмированию тканей с формированием некрозов, гематом, формируя «ворота» и субстрат для развития возбудителей инфекции.
3. Широкое, подчас бесконтрольное применение антибиотиков, отсутствие в стационаре обоснованных протоколов их применения для лечения и профилактики заболеваний способствует появлению лекарственно устойчивых микроорганизмов.

### METHODS OF PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF THE POSTOPERATIVE PERIOD

Rozberg EP, Zubritsky VF, Kozlov JA, Shasholin MA

The article presents a critical analysis of the current state of the problem of antibiotic prophylaxis of purulent-septic complications after surgery. The most promising methods to improve prevention of surgical infection are considered and the results of application of these methods are discussed.

**Keywords:** septic complications, prevention, post-operative period.

4. Формирование внутригоспитальных штаммов с высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды и средствам дезинфекции (ультрафиолетовое облучение, высушивание, действие дезинфицирующих средств).
5. Увеличение контингента пациентов группы риска (старческого возраста, больных с дефектами физического и психического развития, с иммунной недостаточностью (в том числе и когда она поддерживается искусственно) и т.п., редко выживавших в прошлом).
6. Снижение неспецифических защитных сил организма у населения в целом, в силу его эволюционной неподготовленности к стремительно изменяющимся условиям жизни в связи с загрязнением окружающей среды, изменением условий жизни населения (гиподинамия, стрессы, неблагоприятное воздействие химических и физических факторов).
7. Ошибочное представление о многих внутрибольничных инфекциях (пневмония, пиелонефрит, воспалительные заболевания кожи, подкожной клетчатки и др.) как неинфекционной патологии и по этой причине не осуществляющих профилактические и противоэпидемические мероприятия.

Необходимость борьбы с инфекционными осложнениями послеоперационного периода имеет и экономический аспект – затраты на лечение больного с нозокомиальной инфекцией послеоперационного периода несравнимо выше, чем затраты на любые профилактические меры.

Основные мероприятия по снижению количества послеоперационных раневых осложнений должны быть направлены на:

- уменьшение экзогенного и эндогенного инфицирования хирургических ран во время операции (асептика);
- бережное отношение к тканям, для уменьшения вероятности образования в ране зон ишемии, некроза и некробиоза;

- рациональная и целенаправленная антимикробная профилактика;
- усиление резистентности организма больного к микробной агрессии.

Несмотря на самые строгие меры асептики, абсолютно исключить микробное обсеменение операционной раны невозможно, так как сам больной и операционная бригада являются источником микробного загрязнения [2, 3, 5, 8]. Частота нагноения прямо зависит от степени чистоты раны, но даже при чистых ранах полностью исключить случаи нагноения послеоперационных ран не представляется возможным.

Данное обстоятельство связано с тем, что в возникновении нагноения имеет значение не только вид и количество, но и условия, которые создаются в ране. Так, по данным М.И. Кузина (1985): если для возникновения воспаления в ране должно присутствовать не менее нескольких млн. микроорганизмов в грамме ткани, то при наличии в ране некроза или инородного тела – несколько десятков тысяч микробов, а при сочетании ишемии тканей и инородного тела это число может снижаться до нескольких сотен микроорганизмов.

Традиционным подходом для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений является использование антибиотиков. Антибиотикопрофилактика, в отличие от лечения назначается до возникновения воспаления, но при высоком риске её возникновения. При выборе антибиотика, который должен использоваться для профилактики нагноения, важна проблема выбора вида, времени и контингента, которому необходима профилактика.

Антибиотикопрофилактика показана всем пациентам при частоте гнойно-септических осложнений более 5% (т.е. имеющий класс чистоты более 1. См. табл 1). Используемый антибиотик должен быть активен в отношении наиболее вероятных возбудителей, обладать бактерицидным действием, иметь фармакокинетические характеристики, обеспечивающие высокие концентрации препаратов в тканях в течение всего вмешательства и при этом иметь минимальную частоту нежелательных явлений и наименьшую стоимость среди препаратов равной эффективности.

Оптимальное время введения антибиотика – в течение 1 часа до операции, что было подтверждено раз-

личными исследованиями [1, 4, 6]. Введенный препарат насыщает кровь и длительно сохраняется во всех гематомах, в зоне операции, образуя своеобразные депо. Введение антибиотиков в течение длительного времени, по сравнению с методикой ультракороткой схемы, приводит к увеличению числа побочных эффектов антибактериальной терапии (дисбактериозы, токсические проявления), увеличивает риск образования антибиотикоустойчивых штаммов при отсутствии значительного снижения числа гнойно-септических осложнений. Следует отметить и экономические преимущества введения одной дозы препарата, по сравнению с длительной антибиотикотерапией.

Выбор антибактериального препарата должен основываться на данных эпидемиологических исследований, проводимых в стационаре, так как локальные эпидемиологические данные могут отличаться от среднестатистических. Даже в одном и том же отделении с течением времени может меняться состав возбудителей и эффективность антибиотиков. Для оптимизации использования антибиотиков в стационаре целесообразна разработка единых стандартов – лекарственного формуляра и планирования ротации антибиотиков в отделении.

По нашим данным в 2004 году наиболее частым возбудителем внутрибольничных послеоперационных осложнений при операциях на конечностях был золотистый стафилококк, рост которого *in vitro* подавлялся ванкомицином, карбапинемами и цефазолином. По этой причине для лечения инфекционных осложнений использовались карбапинемы, а для профилактики – цефазолин.

В 2006 году, через 2 года, после введения этого протокола, в качестве ведущего возбудителя стала чаще фигурировать кишечная палочка – она стала встречаться в посевах почти в 2 раза чаще. Существенно изменилась и чувствительность штаммов золотистого стафилококка – к наиболее часто используемым антибиотикам его устойчивость возросла. Число штаммов золотистого стафилококка, чувствительного к цефазолину, снизилось с 62 до 25%, а имипенему – с 64 до 43%. В отношении других антибиотиков оказалось, что изменение числа чувствительных микроорганизмов может достигать 27% в год, в связи с чем пересматри-

**Табл. 1.** Определение класса ран Национального исследовательского совета (США 1964) и средняя частота гнойно-септических осложнений ран, в зависимости от класса чистоты (Белосов Ю.Б., Шатунов С.М. 2001)

Класс чистоты раны	Критерии	Частота гнойно-септических осложнений
Чистая -1	Неинфицированная послеоперационная рана при отсутствии воспаления, не затрагиваются дыхательный, пищеварительный, мочеполовой тракты	Менее 5 %
Условно-чистая – 2	Послеоперационная рана, затрагивающая вышеперечисленные тракты в контролируемых условиях и без необычной контаминации	Около 10%
Контаминированная – 3	Открытые, свежие, травматические раны, операции со значительным нарушением асептики, с утечкой содержимого кишечного тракта, Острое негнойное воспаление ран	Около 20%
Грязная – 4	Старые травматические раны с некротическими тканями, раны, с гнойным воспалением	Более 30%

вать схемы антибиотикопрофилактики необходимо не реже 1 раза в год.

Сопоставляя эти данные с динамикой поступления новых антибиотиков на фармакологический рынок, следует констатировать, что список активных антибиотиков будет постепенно сокращаться. Сокращение новых разработок в области антибактериальных препаратов связано, вероятно, в том числе, и с фактором быстрого формирования антибиотикорезистентных штаммов и снижением доходов от продаж препарата.

В качестве антибактериального препарата предложены культуры вирусов, патогенных для некоторых возбудителей инфекций (бактериофаги). Контактная с патогенной клеткой вирус вводит в неё свой генетический материал, который встраивается в генетический аппарат микроорганизма и приводит к гибели последней.

Ещё в 1921 году Ричард Брайонг и Джозеф Мэйсин впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью фага. Бактериофаги специфично действуют на определенные виды и даже штаммы микроорганизмов, что не приводит к дисбактериозу естественных бактериологических сообществ, в том числе и микрофлоры кишечника. Возможно введение бактериофага парентерально, энтерально и местно. Распространение бактериофагов в организме больного и через естественные барьеры происходит быстро. Например, при использовании у больных с термическими ожогами, через 40 минут после приёма внутрь культуры бактериофага, из гноя ожоговых ран выделялись аналогичные использованным вирусы [7]. Хотя к бактериофагам и образуются резистентные микроорганизмы, данная проблема легко компенсируется чрезвычайным эволюционным полиморфизмом бактериофагов в отношении каждого штамма бактерии – для каждого вида бактерии имеется множество специфичных бактериофагов.

В условиях полиэтиологичности многих заболеваний, в том числе и нозокомиальных инфекционных осложнений, наиболее целесообразно использование поливалентных комбинированных бактериофагов адаптированных к наиболее вероятным возбудителям. Нами использовался отечественный препарат «Секстафаг», активный к *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*

Доклинические испытания *in vitro*, - показали высокую активность препарата «Секстафаг» к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, сопоставимую с карбапенемами (табл. 2).

При использовании в качестве профилактики данного фага, было отмечено существенное снижение летальности и среднего срока пребывания в стационаре, а при сравнении рандомизированных групп больных отмечено существенное уменьшение общего числа инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (табл. 3). Особенно заметна разница между группами у пациентов с длительным дооперационным сроком лечения, что вероятно

Табл. 2. Чувствительность внутригоспитальных штаммов к поливалентному бактериофагу (по данным 2007 г.)

Возбудитель	Из них чувствительны к бактериофагу	Из них не чувствительны к бактериофагу
	% к общему количеству проб с данным микроорганизмом	
<i>Staphylococcus aureus</i>	83,3	16,7
<i>Escherichia coli</i>	92,1	7,9
<i>Streptococcus spp.</i>	99,1	0,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	12,02	87,98
<i>Proteus mirabilis</i>	44,3	55,7
<i>Proteus vulgaris</i>	54,05	45,95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87,2	12,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	45,2	54,8
<i>Enterococcus faecium</i>	12,3	87,7

связано с наличием у них госпитальной флоры, устойчивой к антибиотикам, но чувствительной к фагам.

Важным моментом, оказывающим существенное влияние на частоту гнойно-септических осложнений инфекций, является бережное отношение к тканям, для уменьшения вероятности образования в ране зон ишемии, некроза и некробиоза.

Другим подходом к снижению частоты послеоперационных инфекций может быть стимуляция иммунных механизмов больного. Для изучения факторов, способствующих развитию гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, нами были сравнены показатели выполненных перед операцией иммунограмм у пациентов с развившимися гнойно-септическими осложнениями и неосложненным послеоперационным периодом. У пациентов с осложнёнными нагноениями послеоперационным периодом статистически достоверно были снижены относительное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, абсолютных значений Т-цитотоксических лимфоцитов. Отмечено угнетение факторов неспецифического иммунитета и фагоцитарного показателя.

Введение в схему интерлейкина-2 позволило устранить нарушения в иммунном статусе пациентов, а при сравнении сопоставимых групп больных отмечено существенное снижение уровня послеоперационных инфекционных осложнений, сокращение сроков послеоперационного периода.

Таким образом: Проведение предоперационной профилактики должно включать в себя воздействие на все факторы, способствующие развитию послеоперационных инфекционных осложнений:

- соблюдение мер асептики;
- динамический мониторинг эпидемиологического состояния в отделении не реже чем 1 раз в год, с введением необходимых изменений;
- антимикробная терапия (в том числе и с использованием бактериофагов), скоординированная по времени

Табл. 3. Наличие послеоперационных инфекционных осложнений у больных, оперированных на нижних конечностях

Группы больных	Нагноение раны культи	Пневмония	Инфекция мочевыводящих путей	Итого
	Осложнения (абс. и в % от больных в группе)			
Группа больных, * получавших только антибиотики (n – 30)	3 (9,9%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)	6 (20%)
Группа больных, * получавших антибиотики и бактериофаг (n – 90)	2 (2,2%)	0	2 (2,2%)	4 (4,4%)

Примечание: \* – пациенты по клиническим данным и лабораторным показателям имели равные риски развития послеоперационных инфекционных осложнений.

и действующая на наиболее актуальные возбудители, регламентированная лекарственным формуляром;  
– иммуноориентированная терапия;  
– ранняя и исчерпывающая хирургическая обработка раны, бережное отношение к тканям, использование комбинированного способа диссекции тканей.

Введение изменений в протокол профилактики должен основываться на анализе факторовотягчающих течение заболевания и корректироваться индивидуально, с учетом особенностей каждого пациента.

#### Литература

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: «Т-Визит», - 2003. - 250 с.
2. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Хорошилов В.Ю. Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями. Инфекции в хирургии - 2009, том 7, №1 - С 25–29.
3. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. – М.: Ремедиум, 2001, – 473 с.
4. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004. – 78 с.
5. Общая хирургия /под ред. В.Шмитта, В.Хартига, М.И. Кузина. в 2-х томах. Т. 1. – М.: Медицина, - 1985, – 384 с.
6. Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тиммербулатов В.М., Лазарева Д.Н. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии. - М., изд-во «Триада-Х», 2003. - 320 с.
7. Функнер Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов.: Дисс. Канд.мед.наук - Пермь, 2007. 150 с.
8. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp. Epidemiol. 1999; 20; 247–280.

#### Контактная информация

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

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Гаджиев Н.Дж.

УДК: 616.381-002-074:543

*Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан*

### Резюме

При хирургическом лечении 60 больных распространенным перитонитом, в перитонеальном экссудате (диализате), в сыворотке крови и моче в динамике в сравнительной оценке изучали показатель эндогенной интоксикации – среднемолекулярные пептиды (СМП). Все больные в послеоперационном периоде получали общепринятую базисную интенсивную терапию. Тяжесть течения РП определяли Мангеймовским перитонеальным индексом (МПИ): у 17 был МПИ I, у 23 – МПИ II и у 20 – МПИ III. Наши исследования показали, что глубина изменений показателя эндогенной интоксикации в перитонеальном экссудате, сыворотке крови и моче зависит от тяжести больных по МПИ.

У всех больных уровень СМП в экссудате брюшной полости был больше, чем в сыворотке и моче. Также проведен сравнительный анализ в динамике у больных в зависимости от исхода заболевания, т.к. на фоне снижения уровня СМП в экссудате и сыворотке, токсичность мочи становится выше показателя сыворотки. У больных с летальным исходом послеоперационный период сопровождался слабо выраженной тенденцией к снижению уровня СМП в экссудате и сыворотке крови с низким содержанием его в моче.

Одновременное параллельное изучение содержания СМП в экссудате брюшной полости, крови и мочи, а также их взаимоотношений является наиболее информативным методом лабораторного мониторинга для оценки степени эндогенной интоксикации и объективным критерием почечной функции.

**Ключевые слова:** перитонит, эндогенная интоксикация, среднемолекулярные пептиды.

Одной из основных причин высокой летальности при распространенном перитоните (РП) является синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) [1, 3, 9]. Являясь универсальным патогенетическим звеном многофакторного патологического процесса эндогенная интоксикация, нарушая функции жизненно важных органов у данной категории больных, приводит к массивному распаду тканевых белков, аминокислот и поступлению в кровотоки токсических веществ белковой природы с молекулярной массой 500–5000 дальтон. Эти токсические вещества объединяются под общим термином «среднемолекулярные пептиды» (СМП).

В настоящее время своевременная лабораторная диагностика в динамике позволяет прогнозировать течение патологического процесса, а также оценить эффективность проводимого лечения [4, 7].

Следует отметить, что в повседневной практике исследуется сыворотка крови для оценки изменений, происходящих в различных органах и системах [5]. А их комплексная оценка требует исследования при различных патологиях ряда других биологических жидкостей – перитонеального экссудата, желчи, мочи и т.д. [2, 8].

С другой стороны, определение содержания СМП параллельно в нескольких биосредах – крови, перитонеальном экссудате и моче позволит выявить динамику их кинетики. Выявление содержания СМП в первичном очаге, накопление, распределения в жидкостных секторах

### DIAGNOSTIC VALUE OF STUDIES OF MEAN MOLECULAR PEPTIDES IN PERITONEAL FLUID, SERUM AND URINE IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERITONITIS

Hajiyev N.J.

On surgical treatment of 60 patients with generalized peritonitis the indicator of endogenous intoxication – mean molecular peptides (MMP) in peritoneal exudates (dialysate), serum and urine were studied in dynamics. All patients postoperatively received conventional basic intensive care. The severity of GP was determined by Mannheim peritoneal index (MPI): MPI in 17 were I, in 23 – MPI II and in 20 – MPI III. Our research has shown that the depth of changes in parameters of endogenous intoxication in peritoneal exudates, serum and urine depends on the severity of patients by MPI.

In all patients the level of MMP in the abdominal exudates was higher than in serum and urine. In patients with lethal results, the postoperative period is accompanied by decreasing the level of MMP in exudates and blood serum with a low content in urine.

Simultaneously, the parallel study of the content of MMP in abdominal exudates, blood and urine, as well as their relationship is the most informative method of laboratory monitoring to assess the degree of endogenous intoxication and valid measure of kidney function.

**Keywords:** peritonitis, endogenous intoxication, mean molecular peptides.

и элиминация из организма даст возможность разработать более рациональный способ детоксикации.

Целью данной работы явилось сравнительное определение содержания СМП в перитонеальном экссудате, сыворотке крови и моче при РП.

### Материал и методы

Исследованы образцы сыворотки крови, экссудатов брюшной полости и мочи у 60 больных РП. Состояние тяжести больных оценивали по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ): МПИ I – 17, МПИ II – 23 и МПИ III – 20 больных. Все оперативные вмешательства завершались дренированием брюшной полости и в послеоперационном периоде больные получали комплексную общепринятую стандартную терапию.

В послеоперационном периоде из 60 больных умерли 12 (20%): при МПИ II – 5 (21,7%) и при МПИ III – 7 (35%).

Экссудат забирали во время операции и в последующем до удаления дренажей. Одновременно исследовали сыворотку крови и мочу.

СМП в вышеуказанных образцах изучали до операции (во время операции), на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции с помощью метода В.В. Николайчик с соавт. [6]. В качестве контроля содержание СМП в сыворотке крови и моче изучены у 15 практически здоровых лиц.

Математическая обработка результатов проведена

Гаджиев Н.Дж.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

с использованием методов вариационной статистики и непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждения

Результаты определения уровня СМП в динамике в изученных биосредах у больных в целом представлены в таблице 1.

Обнаружено, что у больных с РП содержание СМП в экссудате полученном во время операции, а также до операции в сыворотке крови и моче зависит от тяжести заболевания по МПИ.

Содержание СМП в сыворотке крови у больных с МПИ I до операции превышало норму на 48,0% ( $p < 0,001$ ), в моче – в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), а в экссудате полученном во время операции, уровень его составил  $0,81 \pm 0,05$  г/л, т.е. было больше, чем в других биосредах.

При исследовании параллельных образцов сыворотки крови, мочи и экссудата (диализата) в послеоперационном периоде в динамике обнаружено различие в содержании СМП в данных биосредах в течение всего срока наблюдения. У всех больных уровень СМП в экссудате брюшной полости был больше, чем в сыворотке и моче, а в моче – больше, чем в сыворотке (табл. 1).

Учитывая, что уровень содержания СМП в сыворотке крови является основным маркером СЭИ при РП,

проведен сравнительный анализ в динамике у больных в зависимости от исхода заболевания (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, при летальном исходе заболевания средние значения СМП в экссудате, взятом во время операции, составляло  $1,72 \pm 0,13$  г/л, а у выздоровевших –  $0,99 \pm 0,05$  г/л. Уровень СМП в сыворотке до операции у умерших больных был в 2,1 раз ( $p < 0,001$ ), а у выздоровевших – на 62,7% ( $p < 0,001$ ) выше нормального показателя. Средние значения СМП при летальном исходе в моче в этот срок достоверно на 87,2%, а у выздоровевших – в 2,7 раза было больше по сравнению с нормой. К 3-м суткам после операции наблюдалось нарастание уровня СМП в экссудате и сыворотке вне зависимости от исхода заболевания. В дальнейшем отмечалась выраженная тенденция к снижению содержания СМП в экссудате и сыворотке у выздоровевших. Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе больных, начиная с первых суток после операции, показатель токсичности мочи становится выше аналогичного показателя сыворотки крови.

У больных с летальным исходом послеоперационный период сопровождается слабо выраженной тенденцией к снижению уровня СМП в экссудате и сыворотке крови. А также значения элиминации токсинов с мочой у данной категории больных в послеоперационном периоде прогрессивно падает.

Табл. 1. Содержание СМП в перитонеальном экссудате, сыворотке и моче у больных с РП ( $M \pm m$ )

Тяжесть по МПИ	Биол. жидкость	Сроки исследования (сутки)					Норма
		До опер. (интраопер)	1	3	5	7	
МПИ I	Экссудат	$0,81 \pm 0,05$ 0,51–1,21	$0,88 \pm 0,05$ 0,6–1,5	$0,79 \pm 0,04$ 0,5–1,1	$0,75 \pm 0,04$ 0,5–1,0	–	–
	Сыворотка	$0,76 \pm 0,03$ 0,59–1,0 ***	$0,8 \pm 0,04$ 0,63–1,1 ***	$0,75 \pm 0,03$ 0,6–0,98 ***	$0,65 \pm 0,03$ 0,48–0,88 **, ^	$0,63 \pm 0,04$ 0,45–0,89 *, ^	$0,52 \pm 0,02$ 0,42–0,61
	Моча	$0,78 \pm 0,02$ 0,66–0,88 ***	$0,83 \pm 0,02$ 0,74–0,97 ***, ^	$0,76 \pm 0,02$ 0,66–1,07 ***	$0,71 \pm 0,02$ 0,6–1,02 ***, ^	$0,65 \pm 0,02$ 0,58–0,93 ***, ^, ^, ^	$0,3 \pm 0,01$ 0,23–0,35
МПИ II	Экссудат	$1,15 \pm 0,08$ 0,6–2,1	$1,53 \pm 0,12$ 0,7–2,9 ^	$1,09 \pm 0,09$ 0,6–2,3	$1,11 \pm 0,1$ 0,6–2,4	$1,02 \pm 0,08$ 0,6–2,1	–
	Сыворотка	$0,89 \pm 0,03$ 0,64–1,13 ***	$0,95 \pm 0,03$ 0,67–1,23 ***	$0,86 \pm 0,03$ 0,62–1,09 ***	$0,82 \pm 0,03$ 0,57–1,09 ***	$0,78 \pm 0,03$ 0,59–1,0 ***, ^	$0,52 \pm 0,02$ 0,42–0,61
	Моча	$0,76 \pm 0,03$ 0,4–0,95 ***	$1,01 \pm 0,04$ 0,5–1,25 ***, ^, ^, ^	$0,84 \pm 0,03$ 0,48–1,07 ***	$0,78 \pm 0,04$ 0,4–1,02 ***	$0,79 \pm 0,03$ 0,45–0,95 ***	$0,3 \pm 0,01$ 0,23–0,35
МПИ III	Экссудат	$1,53 \pm 0,11$ 0,7–2,8	$1,98 \pm 0,14$ 0,8–3,4 ^	$1,43 \pm 0,12$ 0,7–2,7	$1,41 \pm 0,12$ 0,7–2,6	$1,13 \pm 0,06$ 0,6–1,4 ^, ^	–
	Сыворотка	$1,04 \pm 0,04$ 0,63–1,28 ***	$1,26 \pm 0,04$ 0,89–1,5 ***, ^, ^, ^	$1,09 \pm 0,04$ 0,79–1,31 ***	$1,04 \pm 0,04$ 0,75–1,26 ***	$0,95 \pm 0,04$ 0,8–1,18 ***	$0,52 \pm 0,02$ 0,42–0,61
	Моча	$0,83 \pm 0,02$ 0,65–1,03 ***	$1,26 \pm 0,05$ 0,78–1,57 ***, ^, ^, ^	$1,11 \pm 0,05$ 0,6–1,37 ***, ^, ^, ^	$1,0 \pm 0,05$ 0,5–1,27 ***, ^, ^, ^	$0,94 \pm 0,03$ 0,7–1,4 ***, ^, ^	$0,3 \pm 0,01$ 0,23–0,35

Примечание: статистически значимая разница: 1. по сравнению с нормой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

2. по сравнению с исходным: ^ –  $p_0 < 0,05$ ; ^ ^ –  $p_0 < 0,01$ ; ^ ^ ^ –  $p_0 < 0,001$ .



Табл. 2. Значения СМП в различных биосредах у больных с РП при МПИ II

Исход заболевания	Биосреда	Сроки исследования (сутки)				
		До опер. (интраопер)	1	3	5	7
Выздоровшие (n = 18)	Экссудат	0,99 ± 0,05 0,6–1,1	1,26 ± 0,06 0,7–1,7 ^ ^	0,96 ± 0,05 0,6–1,2	0,94 ± 0,04 0,6–1,2	0,91 ± 0,04 0,6–1,1
	Сыворотка	0,84 ± 0,03 0,64–1,0 ***	0,9 ± 0,03 0,67–1,06 ***	0,83 ± 0,03 0,62–1,0 ***	0,78 ± 0,03 0,57–0,97 ***	0,76 ± 0,03 0,59–0,94 ***
Летальный исход	Моча	0,81 ± 0,02 0,72–0,95 ***	1,11 ± 0,02 1,01–1,25 ***, ^ ^ ^	0,89 ± 0,02 0,77–1,07 ***, ^ ^	0,84 ± 0,02 0,72–1,02 ***	0,82 ± 0,02 0,7–0,95 ***
	Экссудат	n = 5 1,72 ± 0,13 1,3–2,1	n = 5 2,48 ± 0,16 2–2,9 ^ ^	n = 3 1,87 ± 0,23 1,5–2,3	n = 3 2,1 ± 0,17 1,8–2,4 ^	n = 2 1,8; 2,1
	Сыворотка	n = 5 1,07 ± 0,02 1–1,13 ***	n = 5 1,14 ± 0,03 1,06–1,23 ***	n = 3 1,05 ± 0,02 1,03–1,09 **	n = 3 1,06 ± 0,02 1,03–1,09 **	n = 2 0,94; 1,0 **
	Моча	n = 5 0,56 ± 0,06 0,4–0,71 ***	n = 5 0,65 ± 0,06 0,5–0,81 ***	n = 3 0,54 ± 0,04 0,48–0,6 **	n = 3 0,44 ± 0,03 0,4–0,5 **	n = 2 0,45; 0,51 **

Динамика СМП при МПИ III в изученных биосредах в зависимости от исхода заболевания представлена на рис. 1 и 2.

Таким образом, полученные результаты показывают, что сравнительное одновременное определение СМП в перитонеальном экссудате (диализате), сыворотке крови и моче в послеоперационном периоде у больных с РП является объективным критерием оценки степени эндогенной интоксикации. Сочетание значительной разницы уровня СМП в плазме и перитонеальном экссудате

с низким содержанием его в моче свидетельствует о высокой степени эндогенной интоксикации с напряжением детоксикационной функции почек и является неблагоприятным диагностическим критерием.

Одновременное параллельное изучение содержания СМП в экссудате брюшной полости, крови и мочи, а также их взаимоотношений является наиболее информативным методом лабораторного мониторинга для оценки степени эндогенной интоксикации и объективным критерием почечной функции.

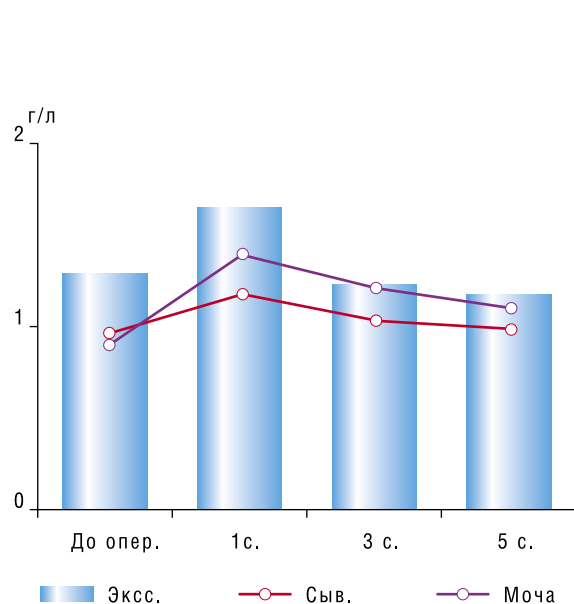


Рис. 1. Динамика изменений СМП экссудата, сыворотки крови и мочи при МПИ III у выздоравливающих больных

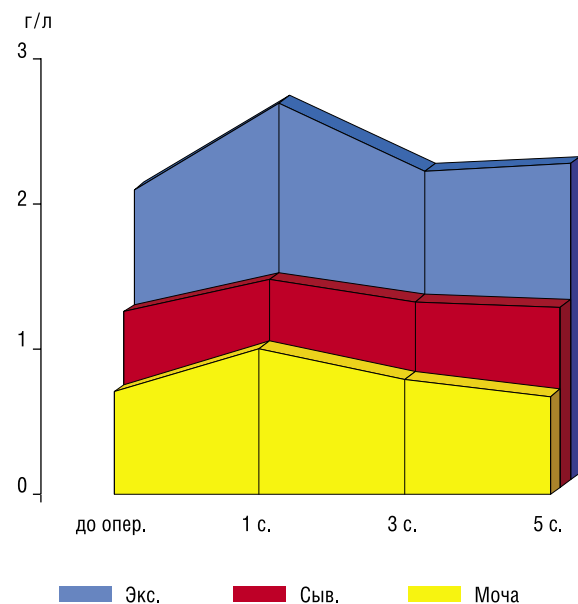


Рис. 2. Динамика изменений СМП в различных биосредах у умерших больных при МПИ III.

Гаджиев Н.Дж.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

#### Литература

1. Васильков В.Г. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадиях перитонита. / В.Г. Васильков, Л.Г. Шихунова, Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко // Анестезиология и реаниматология, 2001, № 6, С. 31–34.
2. Гаджиев Дж.Н. Показатели перекисного окисления липидов печени, желчи и эритроцитов у больных с острым калькулезным холециститом / Дж.Н. Гаджиев, А.С. Амиров, Н.Дж. Гаджиев // Харківська хірургічна школа, 2009 Т. 34, № 3, – С. 29–32.
3. Гаин Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.Н. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев - Минск: Молодечно, 2000, 265 с.
4. Медицинские лабораторные технологии и диагностика / А.И. Карпищенко [и др.]. – С. Петербург: Интермедика, 2002. – 600 с.
5. Курбонов К.М. Диагностика и тактика лечения послеоперационного желчного перитонита / К.М. Курбонов, Н.М. Даминова // Хирургия, 2007, № 8, – С. 38–42.
6. Николайчик В.В. Способ определения средних молекул / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лабораторное дело, 1991, № 10, – С. 13–18.
7. Рыбаков Г.С. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом / Г.С. Рыбаков [и др.]. Хирургия, 2008, № 4, – С. 20–26.
8. Ташев Х.Р. Эндогенная интоксикация у больных с острым распространенным перитонитом и проблемы её коррекции. / Х.Р. Ташев, В.Е. Аваков, Х.О. Сафаров // Хирургия, 2002, № 3, – С. 38–41.
9. Nobaek S. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // Scand. J. Gastroenterol 2000; 95: 5: 1231–1238.

## ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ГЕМОТРАНСФУЗИИ У ПОЖИЛЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Жибурт Е.Б., Мадзаев СР., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К.  
Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 615.382:616-053.9-089

### Резюме

В обзоре представлены результаты мультицентрового рандомизированного проспективного исследования эффективности переливания эритроцитов. Сделано заключение о том, что целесообразно воздержаться от трансфузий пациентам после операций в отсутствие симптомов анемии или снижения уровня гемоглобина менее 80 г/л, даже у пожилых пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием или факторами риска.

**Ключевые слова:** доказательная трансфузиология, переливание крови, эритроциты.

Показания к трансфузии эритроцитов все еще остаются противоречивыми.

Завершилось мультицентровое рандомизированное проспективное исследование FOCUS – «Показания к трансфузии в отношении функциональных результатов хирургического восстановления перелома бедра у пациентов с сердечно-сосудистой патологией» (Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair) [1].

**Цель исследования** – протестировать гипотезу о том, что более высокий порог для переливания крови (концентрация гемоглобина 100 г/л) позволяет улучшить функциональное восстановление и снизить заболеваемость и смертность пожилых хирургических пациентов по сравнению с более ограничительной стратегией трансфузий (концентрация гемоглобина <80 г/л или симптомы гипоксии).

Исследование выполнялось с 19 июля 2004 г. по 28 февраля 2009 г. в 47 госпиталях Канады и США по плану и за счет бюджета Национальных институтов здоровья Минздравсоцразвития США.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст 50 лет или старше;
- 2) хирургическое восстановление перелома бедра;
- 3) факторы риска сердечно-сосудистого заболевания:

Оригинальный протокол: ИБС в анамнезе, признаки инфаркта миокарда на ЭКГ, анамнез или наличие застойной сердечной недостаточности или заболевания периферических сосудов, анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки.

В декабре 2005 критерии включения дополнили: анамнез или лечение гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии; уровень холестерина  $\geq 200$  мг в

### RESULTS OF THE STUDY ON THE INDICATIONS FOR THE TRANSFUSION IN ELDERLY SURGICAL PATIENTS

Zhiburt EB, Madzaev SR, Gubanova MN, Burkitbaev ZK

This review presents the results of a multicenter, randomized, prospective study of the effectiveness of red blood cells transfusions. It is concluded that it is advisable to refrain from transfusions in patients after surgery in the absence of symptoms of anemia and reduction of hemoglobin less than 80 g/l, even in elderly patients with cardiovascular disease or risk factors.

**Keywords:** evidence-based transfusion medicine, blood transfusion, red blood cells.

децилитре или уровень холестерина ЛПНП  $\geq 130$  мг в децилитре; курение табака в настоящее время; или уровень креатинина более 2,0 мг в децилитре.

- 4) гемоглобин менее 100 г/л в течение 3 дней после операции.

Пациентов рандомизировали в две группы с разными стратегиями гемотрансфузий: либеральной и ограничительной.

1. Либеральная: получали 1 дозу эритроцитов, чтобы достичь уровня гемоглобина 100 г/л или более. После трансфузии измеряли гемоглобин. Если концентрация гемоглобина была ниже 100 г/л – переливали еще дозу.
2. Ограничительная: эритроциты переливали при наличии симптомов или признаков анемии или по решению врача при уровне гемоглобина менее 80 г/л.

Симптомы или признаки анемии:

- боль в груди вероятно сердечного генеза,
- застойная сердечная недостаточность,
- необъяснимая тахикардия или гипотензия, не отвечающая на замещение жидкости.

Обследовали 14438 пациентов, отобрали 2016 человек: 1007 вошли в группу с либеральной стратегией и 1009 – с ограничительной.

Оценивали первичный исход лечения: смерть или неспособность пройти 10 футов (3 метра) (или вдоль комнаты) без помощи человека на 60-й день наблюдения.

Также оценивали и другие исходы:

- комбинированный исход: внутригоспитальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или смерть из-за любой причины;

- на 30-й и 60-й дни: нынешнее место жительства, выживание, функциональные измерения (физикальные и инструментальные повседневные активности нижних конечностей) и усталость;
- внутригоспитальная заболеваемость в течение 30 дней после рандомизации, в том числе пневмония, раневая инфекция, тромбоемболия, инсульт или ТИА, клинически распознаваемый инфаркт миокарда.

В группах исследования не было отличий в базовых показателях:

- средний возраст – 81,5 лет;
- доля мужчин – около 24%;
- наличие сердечно – сосудистого заболевания – 63,5%;
- рак в анамнезе – 18,5%;
- деменция или расстройство сознания в анамнезе – 31%.

Средняя концентрация гемоглобина была на 13 г/л выше в группе с либеральной стратегией.

Медиана количества перелитых доз эритроцитов – 2,0 (межквартильный интервал от 1 до 2) в группе с либеральной стратегией, и 0 (межквартильный интервал от 0 до 1) – в группе с ограничительной стратегией. 59 % пациентов в группе с ограничительной стратегией вовсе не получали трансфузий после рандомизации.

Всего перелито доз эритроцитов: 1866 – в группе с либеральной стратегией, и 652 – в группе с ограничительной стратегией.

Частота летальных исходов или неспособности ходить без помощи человека в течение 60-дневного наблюдения не отличалась в группах с либеральной стратегией и с ограничительной стратегией – соответственно 35,2% и 34,7%,  $P = 0,90$ .

Также не выявлено отличие частоты развития внутригоспитального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смерти: 4,3% в группе с либеральной стратегией и с 5,2% в группе с ограничительной стратегией.

Также схожи с продолжительностью лечения (интересно, что в клиниках США пациенты пребывают менее 4 дней, а в Канаде – более 12 дней), показатели активности нижних конечностей и усталости в течение 30 и 60-дневного наблюдения.

Заключение по результатам исследования: целесообразно воздержаться от трансфузий пациентам после операций в отсутствие симптомов анемии или снижения уровня гемоглобина менее 80 г/л, даже у пожилых пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием или факторами риска.

#### Литература

1. Carson J.L. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery/ J.L. Carson, M.L. Terrin, H. Noveck et al. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, № 26. – P. 2453–2462

#### Контактная информация

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

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С., Коровин А.Е.

УДК: 616.125.2-089:616.12-008.331.1

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

### Резюме

Статья посвящена актуальным вопросам патогенеза ремоделирования левого предсердия при эссенциальной артериальной гипертензии. В настоящем обзоре приведены данные мировой литературы и результаты собственных исследований авторов применительно к влиянию гемодинамических, нейрогуморальных факторов на структурно-функциональное состояние, электрофизиологические процессы в левом предсердии при эссенциальной гипертензии. Особое внимание уделено субклиническому воспалению в ткани левого предсердия как важному фактору увеличения и функциональных расстройств со стороны этой камеры сердца.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, левое предсердие, ремоделирование, патогенез.

Артериальная гипертензия (АГ) – лидирующий фактор риска преждевременной смерти. По данным экспертов ВОЗ, АГ выступает в качестве причины 54% сердечно-сосудистых летальных исходов [33]. В РФ более 40% взрослого населения имеет повышенный уровень артериального давления. АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в стране [8]. Зачастую протекая бессимптомно, АГ наносит весомый ущерб состоянию здоровья человека. Результаты крупных обсервационных исследований, внедрение новых методов диагностики побудили клиницистов сформировать принципиально новый взгляд на понимание сущности структурно-функциональных изменений системы кровообращения при данном заболевании. Обусловленное системной гипертензией ремоделирование сердца представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс комплексного нарушения его структуры и функции, включая изменения геометрических характеристик камер сердца, гемотранспортных возможностей, электрофизиологических свойств. К настоящему времени выполнен ряд исследований по изучению клинико-анатомических особенностей левых камер сердца, в частности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации левого предсердия (ЛП).

Патогенез ремоделирования сердца при АГ неоднороден. Не представляется возможным объяснить выраженную вариабельность структурно-функциональных и электрических изменений, возникающих в ЛП, с позиций только лишь нагрузки давлением. Большую роль играют активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в динамике размера, формы

### MODERN IDEAS ABOUT MECHANISMS OF LEFT ATRIUM REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION

Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Zobnina M.P., Talantzeva M.S., Korovin A.E.

The paper is devoted to actual questions of left atrium remodeling pathogenesis in essential arterial hypertension. To the review the modern data of world literature and results of own authorial investigations concerning of haemodynamic, neurohumoral factors impact to in left atrial morpho-functional condition and electrophysiologic processes in essential hypertension are driven. The special attention is spared to subclinical inflammation in left atrial tissue as important factor of enlargement and functional disturbances of this heart camera.

**Keywords:** essential hypertension, left atrium, remodeling, pathogenesis.

и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Модель развития дилатации ЛП предполагает следующие основные механизмы: изменение структуры кардиомиоцитов, возрастание соединительнотканного компонента миокарда, расширение полости ЛП, электрическое ремоделирование, ухудшение гемотранспортной функции.

### Вклад гемодинамических факторов в формирование структурно-функциональных изменений ЛП

Гемодинамические условия, создаваемые при неотъемлемом участии собственно нагрузки давлением, оказывают сильное влияние на изменение морфофункциональных свойств ЛП. В проспективном исследовании Manitoba [27] было показано, что у пациентов с АГ, на фоне закономерно формирующейся дилатации ЛП, риск развития мерцательной аритмии в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных субъектов. В многоцентровом исследовании LIFE исходные величины САД являлись также важной детерминантой увеличения размера ЛП и возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Так, с возрастанием САД на каждые 10 мм рт. ст. риск выявления ФП в ходе исследования увеличивался на 6% [47]. Аналогичный результат был получен и на достаточно массивном материале наблюдения 11140 пациентов в проспективном исследовании ADVANCE [19].

АГ сопровождается нарушением диастолической функции ЛЖ, структурными изменениями ЛП (дилатацией), замедлением скорости атриальной проводимости, создающими благоприятные предпосылки для ФП [9]. ГЛЖ ассоциируется с увеличением ригидности стенок

ЛЖ и ухудшением его диастолического расслабления. Возникающее вследствие этого повышение давления в полости ЛП способствует его дилатации.

Нами было проанализировано 1116 историй болезни пациентов с эссенциальной АГ 1–3 степени, средний возраст которых составил 57 лет. У 46% пациентов наблюдался увеличенный индексированный по площади поверхности тела объем ЛП ( $31 \pm 5,5$  мл/м<sup>2</sup>), а у 54% – нормальный ( $22 \pm 3,2$  мл/м<sup>2</sup>). Лица с нормальным объемом ЛП характеризовались достоверно меньшими величинами индекса массы миокарда ЛЖ, чем пациенты с увеличенным объемом ЛП ( $124 \pm 15$  и  $150 \pm 31$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,001$ ).

Увеличение объемно-весовых показателей левых отделов сердца часто наблюдается при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Аккумуляция коллагена, обнаруживаемая в гипертрофированном ЛЖ пациентов с АГ, усиливает жесткость миокарда и изменяет электрическую активность [38]. ГЛЖ и дилатация ЛП при системной гипертензии различного генеза находятся во взаимосвязанных отношениях. С одной стороны доказано, что повышенная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – независимый предиктор увеличения ЛП и развития мерцательной аритмии [46]. С другой стороны известно, что у пациентов с АГ раньше, чем в общей популяции возникает дилатация ЛП. Увеличение полости ЛП, как правило, предшествует ГЛЖ и служит следствием повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и его диастолической дисфункции [22].

В ряде крупных исследований, таких как, в частности, CHS [39] и Фремингемского исследования [25], была установлена роль увеличения полости ЛП у больных АГ как предвестника ФП. Пациенты, участники исследования RIUMA, у которых развилась ФП, имели значимо большие размеры ЛП по данным ЭхоКГ и большую продолжительность зубца Р на ЭКГ по сравнению с лицами без нарушений ритма. Диаметр ЛП сохранил свою предсказывающую ценность в отношении прогноза ФП даже после уравнивания больных АГ по величине ММЛЖ [46].

Для больных с выраженной дилатацией ЛП характерно замедление скорости потока крови через митральное кольцо в момент сокращения этой камеры сердца [40]. Подобный феномен отражает сниженную систолическую функцию ЛП [41]. В соответствии с законом Франка-Старлинга, сократительная функция ЛП при его умеренном расширении возрастает. Однако чрезмерное увеличение полости этой камеры сердца неизбежно влечет за собой развитие дисфункции [10]. Перестройка кардиомиоцитов, наблюдаемая в ЛП при АГ, изначально направленная на увеличение его сократительной способности, определенно предрасполагает к гипертрофии предсердного миокарда. Учитывая анатомические особенности стенок ЛП, слабость мышечного компонента, гипертрофия быстро переходит в стадию дилатации. Структурные изменения в миокарде ЛП на фоне агрессии гемодинамических факторов включают: изменение

формы кардиомиоцитов, нарушение их сегментации, скоординированности и расположения в стенке ЛП, апоптоз клеток, интерстициальный фиброз и гипертрофию оставшихся рабочих миоцитов.

### Молекулярные механизмы ремоделирования ЛП

Ремоделирование сердца представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс, сопровождающийся повышением уровня общего белкового синтеза, усилением цитоскелета, изменением экспрессии ряда генов, биоэнергетических процессов. Цитоскелет кардиомиоцитов включает строго упорядоченную актомиозиновую сократительную систему и не менее организованный опорный клеточный каркас, состоящий из микротрубочек и промежуточных филаментов. Ремоделирование ЛП сопровождается изменением изоформного состава ряда структурных и регуляторных белков. Было отмечено повышение экспрессии тубулина и десмина, приводящее к увеличению прочности волокон, с одной стороны, и затруднению актомиозинового сокращения по мере накопления белков – с другой. В экспериментально дилатированном ЛП отмечена реэкспрессия некоторых эмбриональных сигнальных и структурных белков – активаторов клеточного цикла и некоторых сократительных гладкомышечных и немышечных белков [45]. Изменения в энергетическом обмене кардиомиоцитов проявляются в активации  $\beta$ -окисления жирных кислот и вытеснении метаболитов глюкозы из митохондрий, характеризуя снижение активности процесса гликолиза в цитоплазме. Недостаточность энергосистемы кардиомиоцитов сопровождается нарушениями мембранного транспорта кальция, в частности Са-АТФазного ионного насоса саркоплазматического ретикулула, что проявляется в избыточном накоплении кальция внутри клеток [36]. Возникающее падение сократительной способности миокарда сочетается с ригидностью кардиомиоцитов [11]. Избыток внутриклеточного кальция, активируя некоторые фосфолипазы и способствуя тем самым разрушению клеточных мембран, накоплению вредных поверхностно активных лизолейцинов, ассоциирован с нарушением функционирования адренергических нейронов миокарда и электропроводения. Замыкая порочный круг, недостаточность энергосистемы способствует прогрессированию ремоделирования миокарда [12].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли неспецифического воспалительного процесса в ремоделировании миокарда ЛП у больных АГ. Ряд исследователей сообщают о повышенной секреции провоспалительных цитокинов у больных артериальной гипертензией. Изучение маркеров воспалительного процесса у здоровых лиц с разным уровнем АД и у больных гипертонической болезнью первой стадии показало, что уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов интерлейкинов 1 и 8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в крови увеличивается по мере повышения АД. Жизнеспособность клетки зависит от взаимо-

действия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию цитокинов, в частности, ФНО- $\alpha$ . Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛП [48].

Одним из важных маркеров хронического субклинического воспаления, ассоциированных с развитием ССЗ и острых коронарных событий [21], а также преддиабетическими нарушениями метаболизма глюкозы [16], считается С-реактивный белок (СРБ). Данные собственных наблюдений свидетельствуют о том, что 60% лиц с АГ, страдавших различными формами фибрилляции предсердий, имели повышенный уровень СРБ, а в случае сочетания ФП с СД 2 типа этот показатель возрастал до 86% [5]. ФНО- $\alpha$  является индуктором синтеза СРБ [4], который, как полагают, выступает в качестве одного из факторов, инициирующих развитие СД 2 типа [16]. Повышение содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентности, увеличением концентрации СРБ и интерлейкина-6, а также ускорением апоптоза [20]. У пациентов с АГ концентрации СРБ и ФНО- $\alpha$  были достоверно выше, чем у практически здоровых людей [6]. При обследовании А.В. Барсуковым и соавт. (2011) 443 пациентов с АГ высокого кардиоваскулярного риска было установлено, что лица, страдающие ФП (среднегрупповой передне-задний размер ЛП  $46,6 \pm 5,9$  мм), по сравнению с лицами, страдающими сахарным диабетом 2 типа (среднегрупповой передне-задний размер ЛП  $42,7 \pm 3,9$  мм), несмотря на сопоставимость роста-весовых, гендерных, возрастных данных характеризуются достоверно более высокими значениями ФНО- $\alpha$  в крови ( $30,16 \pm 6,14$  и  $10,48 \pm 2,37$  пг/мл соответственно;  $p = 0,0059$ ) [3].

Вышеперечисленные факторы способствуют в конечном итоге формированию одного из главных элементов структурного и функционального ремоделирования ЛП – перикардиомиоцитарного (интерстициального) и периваскулярного фиброза. Последний служит следствием старения и апоптоза, а также исхода процессов репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся оксидативный стресс [14]. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений. Процессы, ассоциируемые с развитием фиброза, безусловно способствуют развитию дилатации ЛП [52].

### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в патогенезе ремоделирования ЛП при АГ**

Ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатико-адреналовая системы – важнейшие нейрогуморальные регуляторные системы организма, оказываю-

щие влияние на развитие ремоделирования левых камер сердца системы при АГ [28]. Индукция и поддержание субклинического воспаления, оксидативного стресса, нарушения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов – механизмы, реализуемые при обязательном участии ренин-ангиотензиновой системы. [17]. Ангиотензин II – один из ключевых гормонов, влияющих на ремоделирование миокарда. Наибольшее значение имеет тканевая (интракардиальная) фракция ангиотензина II [50]. Последней оказывает стимулирующее влияние на ростовые факторы (в частности, трансформирующий ростовой фактор бета I ( $TGF-\beta_1$ )) [28].

Тканевой ангиотензин II, наряду с циркулирующим в плазме альдостероном, является мощным стимулятором развития фиброза миокарда, в том числе предсердий. Ускорение формирования фиброза происходит на фоне снижения активности коллагеназы и возрастания участия внеклеточной сигнал-регулирующей и митоген-активированной протеинкиназы [30]. Считается также доказанной роль ангиотензина II и минералокортикоидной активности в усилении развития фиброза предсердий посредством интенсификации оксидативного стресса [51]. В условиях такового наблюдается возрастание активности фермента – сигнал-регулирующей киназы апоптоза I (ASK-I), что поддерживает развитие фиброза [34].

Твердо установлено, что ангиотензин II оказывает значительное стимулирующее влияние на локальное воспаление и периваскулярный фиброз. Действуя на рецепторы 1-го типа, ангиотензин II участвует в поддержании инфильтрации макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста-бета I ( $TGF-\beta_1$ ), которые провоцируют воспаление и фиброз [29].  $TGF-\beta_1$  стимулирует продукцию протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Полагают, что процессы фиброобразования, индуцируемые  $TGF-\beta$ /Smad3, играют существенную роль в ремоделировании миокарда предсердий [23].

Имеются указания на то, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях выше, чем в желудочках [13]. Стимуляция рецепторов 1-го типа ангиотензина II индуцирует процесс фосфорилирования, что, в свою очередь, активирует семейство митоген-активных протеинкиназ, играющих важную роль в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, накоплению коллагена и апоптозе, – тех процессов, с которыми ассоциируется понятие структурного ремоделирования предсердий. Кроме того, ангиотензин II повышает давление и напряжение в ЛП, при этом скорость проведения импульса по предсердиям снижается [30]. В свою очередь, дилатация предсердий, возникающая на фоне ГЛЖ, также приводит к активации тканевой РААС и повышению синтеза ангиотензина II [35].

Альдостерон также участвует в развитии выраженных изменений миокарда, посредством процессов, находящихся за пределами гемодинамических эффектов.

Гиперальдостеронизм считается важным фактором патогенеза фиброза миокарда [31]. В кардиомиоцитах и в эндотелиоцитах миокарда обнаружены минералокортикоидные рецепторы [44], избыточная стимуляция которых реализует ускорение развития интерстициального и периваскулярного фиброза, нарушение проводимости в миокарде предсердий [49]. Кроме того, гипокалигемия, часто наблюдаемая в условиях гиперальдостеронизма и усугубляемая длительной терапией тиазидовыми диуретиками, у больных АГ, также может способствовать развитию суправентрикулярных и желудочковых аритмий [37]. Имеются указания на повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа в ткани ЛП в условиях повышенного его объема [13]. Твердо установлено влияние РААС на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Это объясняется, в частности, анатомической близостью ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и калиевых каналов в мембране клеток, что сказывается на возможности блокировать ангиотензином II выходящий калиевый ток [18].

### Электрофизиологическое ремоделирование миокарда ЛП

Изменение электрофизиологических свойств предсердий при АГ возникает достаточно рано и может предшествовать появлению ГЛЖ и расширению ЛП [32]. Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде ЛП являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям. Структурные изменения создают множественные участки re-entry, что способствует возникновению аритмий. Растяжение предсердий и повышение давления в них также относится к патофизиологическим изменениям, вызывающим укорочение эффективного рефрактерного периода и увеличение времени проведения импульса по предсердиям [25].

Важную роль в электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий играет внутриклеточный обмен кальция, который регулируется через активность кальциевых каналов L-типа. Перегрузка кардиомиоцитов этими ионами приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, продолжительности волны возбуждения. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода – составляющие электрического ремоделирования. [52].

Немаловажная роль в процессах электрофизиологического ремоделирования ЛП принадлежит и ионам натрия. Повышение концентрации ангиотензина II уменьшает транспорт ионов натрия внутрь клетки, тем самым изменяя порог возбудимости кардиомиоцитов предсердий [43]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение содержания ангиотензина II в ткани предсердия способствует фосфорилированию

белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [26]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление нарушений ритма. Условно выделяют следующие основные этапы в формировании электрической нестабильности миокарда ЛП. Первый этап состоит в быстром электрофизиологическом ремоделировании, развивающимся в течение секунд-минут на фоне кратковременных нарушений сердечного ритма (экстрасистолия, пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии), включая в себя модуляцию ионных каналов, электролитного потенциала (кальция), фосфорилирования и оксидантного состояния. Второй этап предполагает медленное электрическое ремоделирование, формирующееся в течение дней и недель, характеризующееся сдвигом биоэлектрических констант кардиомиоцитов [7, 52]. Электрическое ремоделирование способствует формированию и поддержанию нарушений сердечного ритма, а так же развитию ХСН [24].

В механизме формирования суправентрикулярных нарушений ритма при АГ важная роль принадлежит, в частности, существованию в миокарде обратной связи (contraction-excitation feedback или mechanoelectric feedback), в результате которой механические изменения в миокарде приводят к изменению протекающих в нем электрических процессов [42]. Механическими факторами, модулирующими электрическую активность сердца, являются растяжение миокарда и/или изменение его сократительной активности, вызванные повышенным давлением в ЛП и ЛЖ. Исследованиями T. Zeng et al. (2000) доказано повышение чувствительности к растяжению гипертрофированных клеток миокарда. Чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени их гипертрофии, которая развивается в течение жизни особи и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [53, 54]. То, что любые механические изменения в работе сердца, например, повышение внутрисердечного давления, вызывают модуляцию его электрической активности, считается доказанным. Этот эффект реализуется на клеточном уровне и заключается в том, что растяжение сердечной мышцы вызывает быструю начальную реполяризацию потенциала действия, сдвиг которого в более негативную область и появление пиков постдеполяризаций, перерастающих в экстра-потенциал действия, индуцирует возникновение аритмий. Жесткость (напряжение) предсердий, вызванная повышенным внутрисердечным давлением и перегрузкой объемом, может быть одним из звеньев патогенеза ФП, сопровождаясь уменьшением эффективного рефрактерного периода и замедлением внутрисердечной проводимости.

Возраст также служит важным фактором риска расширения ЛП и ФП. Так, в исследовании LIFE, в котором приняли участие более 9000 пациентов с АГ, имеющих ГЛЖ, было показано, что с увеличением возраста больно-



го на год риск возникновения ФП в процессе исследования возрастал на 9%, что находилось в отчетливой связи с расширением ЛП [47]. При анализе динамики индекса объема ЛП (ИОЛП) у пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена (204 человека, средний возраст 57,2 лет, средний индекс массы тела 27,9 кг/м<sup>2</sup>) было установлено следующее. Субъекты из возрастной группы 41–50 лет имели ИОЛП равный 22,9 (20,6; 24,6) мл/м<sup>2</sup>, лица в возрасте 51–60 лет – 24,4 (21,3; 28,9) мл/м<sup>2</sup>, лица в возрасте 61–70 лет – 30 (25,3; 32,5) мл/м<sup>2</sup> [2].

Таким образом, структурно-функциональное ремоделирование ЛП при АГ представляет собой комплекс изменений, наблюдающихся на молекулярном, клеточном и органном уровнях при обязательном участии гемодинамических и нейрогуморальных факторов и реализующихся развитием нарушений ритма и проводимости, проявлений сердечной недостаточности, повышенного риска тромбозомболических осложнений.

#### Литература

- Барсуков А.В. Некоторые клинико-анамнестические особенности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от объема левого предсердия / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской // Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней. – СПб., 2011. – С. 41.
- Барсуков А.В. Особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, А.Я. Бабанова, М.П. Зобнина // Сборник научных работ врачей 442 ОБКГ МО РФ. – СПб., 2011. – С. 289.
- Барсуков А.В. Показатели гормонально-регуляторной активности жировой ткани у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или фибрилляцией предсердий / А.В. Барсуков, Т.С. Свёклина, С.Б. Шустов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – СПб., 2011. – № 2 (Приложение). – С. 41.
- Насонов Е.Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе / Е. Л. Насонов, Е.В. Панокова, Е.Н. Александрова // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53–62.
- Свёклина Т.С. Комплексная клинико-анамнестическая, лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий: автореф. дис.... к.м.н. / Т.С. Свёклина. – СПб., 2011. – 24 с.
- Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий / О.А. Тарасова // Врач-аспирант. – 2007. – № 1 (16). – С. 49–53.
- Татарский Б.А., Казенова Н.В., Серебряков Н.В. Прямой блокатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Б.А. Татарский, Н.В. Казенова, Н.В. Серебряков // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 74–81.
- Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного / С.А. Шальнова // Артериальная гипертензия (клинический семинар). – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 5–10.
- Aksnes T.A. Impact of new onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high risk hypertension (from the VALUE Trial) / T.A. Aksnes, R.E. Schmieder, S.E. Kjeldsen [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 634–638.
- Anvar A.M. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes / A.M. Anvar, M.L. Geleijnse, O.I. Soliman [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 11. – P. 1393–1397.
- Ausma J. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation / J. Ausma, W.A. Coumans, H. Duimel [et al.] // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 788–796.
- Ausma J. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H. Lenders [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 2083–2094.
- Boldt A. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt, U. Wetzel, J. Weigl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1785–1792.
- Burstein B. Atrial fibrillation: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // Am. J. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 801–809.
- Dernellis J. Left atrial function in patients with a high C-reactive protein level and paroxysmal atrial fibrillation / J. Dernellis, M. Panaretou // Acta Cardiol. – 2006. – Vol. 61. – P. 507–511.
- D'Alessandris C. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser(307) and Ser(612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 840–849.
- Dorian P. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation / P. Dorian, B.N. Singh // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 10, suppl. H. – P. H11–H3.
- Doronin S.V. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization / S.V. Doronin, I.A. Potarova, Z. Lu, I.S. Cohen // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 46. – P. 48231–48237.
- Du Xin. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study / Du Xin [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1128–1135.
- Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 42–47.
- Garanty-Bogacka B. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents / B. Garanty-Bogacka [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 473–479.
- Gerdtts E. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study / E. Gerdtts [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 739–743.
- Graf K. Is Smad3 the key to inflammation and fibrosis in hypertensive heart disease? / K. Graf, U.M. Schaefer-Graf // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 1088–1089.
- Houmsse M. Supraventricular tachycardia causing heart failure / M. Houmsse, J. Tyler, S. Kalbfleisch // Curr. Opin. Cardiol. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 261–269.
- Kannel W.B. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E. J. Benjamin [et al.] // Am J Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 8A. – P. 2N–9N.
- Kasi V.S. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation / V.S. Kasi, H.D. Xiao, L.L. Shang [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. – Vol. 293, P. H182–H192.
- Krahn A.D. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A. D. Krahn [et al.] // Am. J. Med. – 1995. – Vol. 98, № 5. – P. 476–84.
- Kurdi M. New Take on the Role of Angiotensin II in Cardiac Hypertrophy and Fibrosis / M. Kurdi, G.W. Booz // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 1034–1038.
- Kuwahara F. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 739–745.
- L'Allier P.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation / P.L. L'Allier, A. Ducharme, P. Keller [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2004. – Vol. 44. – P. 159–164.
- Lijnen P. Introduction of cardiac fibrosis by aldosterone / P. Lijnen, V. Petrov // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 865–879.
- Madu E.C. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging / E. C. Madu [et al.] // Clin. Cardiol. – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 597–602.
- Mathers C. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas // Geneva, Switzerland: World Health Organization. – 2009.
- Nakamura T. Critical role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and fibrosis / T. Nakamura, K. Kataoka, M. Fukuda [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 544–551.
- Nakashima H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation / H. Nakashima, K. Kumagai, H. Urata [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 22. – P. 2612–2617.
- Nattel S. Driver regions in atrial fibrillation associated with congestive heart failure: where are they, and what are they telling us? / S. Nattel // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1359–1361.
- Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications / C. Oakley // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67, № 12. – P. 26C–28C.
- Pearlman N.W. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hyper-

- trophied human heart / N. W. Pearlman, A. D. Meyers, W. G. Sullivan // *Lab. Invest.* – 1982. – Vol. 46, № 2. – P. 158–164.
39. Psaty B.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / B. M. Psaty [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 7. – P. 2455–2461.
40. Rodrigues A.C. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fibrillation / A.C. Rodrigues, M.L. Scannavacca, M.A. Caldas [et al.] // *Am. J. Am. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 3. – P. 395–398.
41. Saraiva R.M. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation / R.M. Saraiva, T. Yamano, Y. Matsumra [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158, № 2. – P. 309–316.
42. Sarubbi B. Atrial fibrillation: what are the effects of drug therapy on the effectiveness and complications of electrical cardioversion? / B. Sarubbi [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 14, № 10. – P. 1267–73.
43. Shang L.L. NF- $\kappa$ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II / L.L. Shang, S. Sanyal, A.E. Pfahnl [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 372–379.
44. Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralcorticoids, and solatriol [vitamin D] on central nervous regulatory and peripheral tissues / W. Stumpf // *Experimentia.* – 1990. – Vol. 46, № 1. – P. 13–25.
45. Tagawa H., Wang N., Narishige T. Cytoskeletal mechanics in pressure-overload cardiac hypertrophy / H. Tagawa, N. Wang, T. Narishige // *Circulat Res.* – 1997. – Vol. 80. – P. 281–289.
46. Verdecchia P. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome / P. Verdecchia [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 218–223.
47. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 712–719.
48. Watanabe T. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Watanabe, Y. Takeishi, O. Hirono [et al.] // *Heart Vessels.* – 2005. – Vol. 20. – P. 45–49.
49. Watson T. Atrial fibrillation in primary aldosteronism / T. Watson, V.J. Karthikeyan, G. Lip [et al.] // *J. Renin-Ang.-Ald. System.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 190–194.
50. Xu J. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension / J. Xu, O.A. Carretero, T.D. Liao [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010 – Vol. 299 №5. – P. H1328-H1338.
51. Yagi S. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury / S. Yagi, M. Akaike, K. Aihara [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 918–923.
52. Yu W. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs / W. Yu, S. Chen, S. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 97. – P. 2331–2337.
53. Zhang J. The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure / J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2002. – Vol. 82, № 23. – P. 1609–1612.
54. Zeng T. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes / T. Zeng, G. C. L. Bett, F. Sachs // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 2. – P. H548–H557.

## Контактная информация

Глуховской Дмитрий Владимирович  
Тел.: +7 (921) 645-32-85  
e-mail: gluhovskoi@inbox.ru

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Еселевич С.А.<sup>1</sup>, Кулаков А.А.<sup>2</sup>, Никитин А.А.<sup>2</sup>, Рождественский М.Е.<sup>3</sup>,  
Рождественский В.Е.<sup>3</sup>

УДК: 616.22/.23/.233-036(063):519.8

<sup>1</sup> Центр профессиональной патологии БУЗ Омской области

«Клинический медико-хирургический центр МЗ Омской области»

<sup>2</sup> ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве»

<sup>3</sup> НП «Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий»

## Резюме

Для разработки рекомендаций по доклинической диагностике хронических болезней нижних дыхательных путей в настоящей работе установлены наиболее существенные факторы риска их развития, определена численная значимость каждого и их сочетаний, количественно определен индивидуальный индекс риска развития указанных заболеваний. Приводятся основы авторской методологии с использованием математических методов корреляции и регрессии для создания программы диагностики. На конкретном производстве сформировано четыре группы по нарастанию риска, отличающиеся друг от друга по программным и дополнительным признакам.

**Ключевые слова:** факторы риска, индекс риска, группы риска, доклиническая диагностика.

## MATHEMATICAL SIMULATION OF RISK GROUPS AND EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC DISEASES OF THE LOWER RESPIRATORY SYSTEM

Eselevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, ME Christmas, Christmas VE

To develop recommendations for the preclinical diagnosis of chronic diseases of the lower respiratory tract the most significant risk factors, values of each and their combinations and risk index of these diseases were determined. The author's methodology using mathematical methods of correlation and regression to create a diagnostic program. On a specific enterprise formed four groups according to risk increasing, that differ from each other in the software and additional features.

**Keywords:** risk factors, risk index, risk groups, preclinical diagnosis.

## Введение

Известно, что хронические болезни нижних дыхательных путей (ХБНДП) по своему медико-социальному значению являются фундаментальной проблемой пульмонологии, что обусловлено их тесной связью с другими заболеваниями органов дыхания и развитием инвалидизирующих осложнений [1, 3, 7]. Обострения ХБНДП являются причиной 65% всех дней нетрудоспособности, связанных с обострениями хронических неспецифических заболеваний легких [1, 8, 9]. Попытки ранней диагностики этой распространенной патологии осуществлялись неоднократно, однако многолетние наблюдения не подтвердили диагностическую ценность отдельных форм кашля, изменений показателей форсированного выдоха в ранней диагностике ХБНДП [7, 8]. Тем не менее, в отечественной литературе имеются рекомендации по построению простейшей модели заболевания, хронизации процесса заболевания, моделированию иммунного ответа [5], описаны методы исследования многофакторных проблем [11]. При этом математические исследования не противопоставлялись клиническим данным, а существенно дополняли друг друга [2, 10].

**Цель исследования** – разработка рекомендаций по доклинической диагностике ХБНДП на основе наиболее существенных их факторов риска (ФР) с определением численной значимости каждого и их сочетаний для количественной оценки индивидуального риска (ИР) развития заболеваний.

## Материал и методы исследования

При помощи специально разработанной анкеты, включающей вопросы о наличии наиболее известных ФР ХБНДП, причинах возникновения и продолжительности респираторных симптомов [9] и последующего клинического осмотра, обследовано 158 человек. На основании клинического осмотра было выделено 4 группы: 1) 43 – здоровые, 2) 17 – с угрозой развития заболевания – несколько ФР, 3) 20 – с предболезнью ХБНДП, отмечающие респираторные симптомы при дополнительных нагрузках на органы дыхания и имеющие несколько ФР, 4) 78 – больные ХБНДП с осложнениями [3]. Проведено изучение корреляционных связей между величинами, характеризующими экспертную оценку по группам 1, 2, 3, 4 и отдельными ФР, численные значения каждого из которых были предварительно рассчитаны [4] по формуле:

$$K_{YX_j} = (1 / ((N - 1) \sigma_{X_j} \sigma_Y)) \sum_{f=1}^{14} (X_{fj} - \bar{X}_j) (Y_f - \bar{Y}),$$

где:  $K_{YX_j}$  – коэффициент корреляции по признаку с номером  $j$ ;  $X_j$  – дисперсия признака  $j$ ;  $Y$  – дисперсия зависимой переменной;  $\bar{X}_j$ ,  $\bar{Y}$  – средние значения по выборке признака  $X_j$  и зависимой переменной соответственно;  $N = 158$  – число элементов в выборке.

В последующем использованы множественная регрессия «методом плоских вращений» [6] и критерий [t] Стьюдента с достоверностью не менее ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Полученные коэффициенты корреляции представлены в таблице 1, из которой следует, что наибольшую значимость имели 6 признаков: частые острые респираторно-вирусные заболевания (ОРВЗ) (3 раза и более в год); возраст; острые заболевания легких (ОЗЛ), перенесенные к моменту обследования; ЛОР-патология; активное или пассивное курение; аллергическая конституция.

**Табл. 1.** Результаты расчетов коэффициентов корреляции для ФР ХБНДП (N = 158)

Признак	Коэффициент корреляции
Частота ОРВЗ	0,474
Возраст	0,341
Острые заболевания легких по анамнезу	0,325
Патология лор-органов	0,308
Курение	0,299
Аллергия	0,209
Наследственность по ХБНДП	0,205

Коэффициенты корреляции отразили относительную значимость признаков, сравнение значений между собой и «тесноту» связи зависимой переменной, то есть экспертной оценки с независимой величиной (ФР) в линейном приближении. Последующее применение множественной регрессии методом «плоских вращений» [6] позволило связать количественное выражение ФР с вычислением ИР ХБНДП.

$$Y = b_0 + \sum_{f=1}^{14} b_f X_f,$$

где  $b_0, b_f$  – коэффициенты регрессии;  $X_f$  – независимые переменные (ФР);  $Y$  – численное значение индекса риска.

Таким образом, была разработана программа вычисления индивидуального ИР ХБНДП, включающая характеристики экзогенных воздействий (курение), возраст пациента, формирование инфекционного и аллергического синдромов в косвенной зависимости от генофенотипических особенностей, условий производства, проживания, питания и др.

Разработанная программа применена при обследовании группы, состоящей из 134 условно здоровых лиц: 98 рабочих приборостроительного производства, характеристика которых представлена в таблице 2, и 36 служащих, не связанных с промышленностью. Вариационный ряд полученных результатов (- 0,27 ... 5,37) представлен на рисунке 1. Обратило на себя внимание то обстоятельство, что в единичных случаях возможно сочетание ФР с результатом ИР с отрицательным знаком, что повышает достоверность сопоставлений с позиций медико – биологической статистики.

Как следует из представленной диаграммы, значения ИР имели характер кривой линии с наибольшим изломом

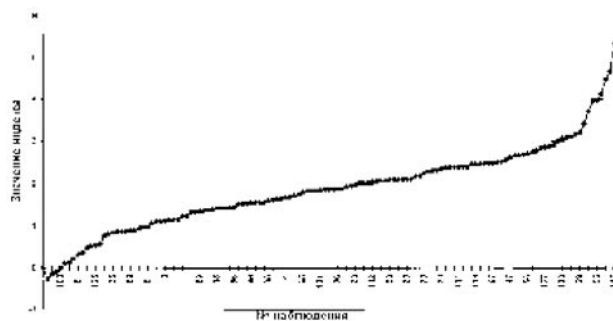


Диаграмма распределения ИР в обследованной группе условно здоровых лиц (N = 134)

**Табл. 2.** Медицинская характеристика группы условно здоровых рабочих (N = 98)

Признаки	Частота встречаемости		
	абс.	отн.	
Пол	муж.	22	0,22
	жен.	76	0,78
Возраст (лет)	18–24	20	0,20
	25–44	64	0,66
	45–60	14	0,14
Стаж работы (лет)	до 5	24	0,24
	6–10	29	0,30
	11–15	17	0,17
	более 15	28	0,28
Курение	активное	20	0,20
	пассивное	48	0,49
Наличие ХБНДП у кровных родственников		26	0,26
Заложенность носа или длительный насморк		49	0,50
ЛОР-патология		57	0,58
Ежегодная частота ОРВЗ	однократно	26	0,26
	2 раза	22	0,22
	3 и более раз	40	0,41
Аллергические реакции		30	0,31
Острые заболевания легких в анамнезе		33	0,34
Избыточная масса тела		47	0,48
Наличие заболеваний внутренних органов		17	0,17

в точках 1,00 и 3,00, между которыми график приближался к прямой. Для дальнейшего рассмотрения с формированием групп сравнения по нарастанию риска линия была разделена на 4 участка соответственно целым числом: 1) до 1,00; 2) 1,00–1,99; 3) 2,0–2,99; 4) более 3,00. Сравнение сформированных групп выявило следующее: группы различались по количеству программных ФР (таблица 3), III и IV группы отличались от I и II по полу и возрасту (таблица 4), стажу работы в промышленности (таблица 5). Таким образом определились достоверные различия сформированных групп, особенно проявляющиеся на рубеже II и III. Соотношение численности групп были следующими: 1-я – 20 человек (14,9%); 2-я – 48 (35,8%); 3-я – 49 (36,6%); 4-я – 17 (12,7%).

Табл. 3. Сравнение групп риска по количеству ФР (N = 134)

Номер группы	Среднее количество признаков (M ± m)	Количество признаков
1	2,0 ± 0,12	1–3
2	3,28 ± 0,11*	2–5
3	4,02 ± 0,11*	3–6
4	5,0 ± 0,22*	3–6

Примечание: \* – достоверность различий (p < 0,05) по отношению к предыдущей группе.

Табл. 4. Сопоставление групп риска по возрасту и полу (N = 134)

Группа риска	Средний возраст (M ± m)	Частота признака «мужской пол» (M ± m)
1	27,5 ± 2,15	0,3 ± 0,06
2	26,32 ± 1,06	0,25 ± 0,03*
3	34,39 ± 1,61***	0,41 ± 0,03***
4	37,63 ± 2,18	0,29 ± 0,07

Примечание: \*, \*\*\* – достоверность различий между группами по сравнению с предыдущей (p < 0,05; p < 0,001).

Табл. 5. Сравнительная оценка средних значений стажа работы на промышленном производстве по группам риска (N = 98)

Номер группы	Стаж работы, лет (M ± m)
1	5,05 ± 2,28
2	5,65 ± 0,99
3	10,5 ± 1,49**
4	10,9 ± 2,4

Примечание: \*\* – достоверность различий между группами по сравнению с предыдущей (p < 0,01).

## Выводы

1. Разработка программы диагностики индивидуального ИР ХБНДП, базирующейся на количественной оценке его важнейших ФР, проведена на основе математического анализа с применением вычислительной техники.
2. Наибольшую значимость в формировании ХБНДП имели в порядке убывания значимости: частые ОРВЗ, возраст, перенесенные ОЗЛ, ЛОР-патология, курение, аллергия.
3. Применение разработанной программы для конкретного контингента рабочих и служащих позволило рассчитать индивидуальный ИР ХБНДП и сформировать четыре группы, отличающиеся друг от друга по числу программных признаков.
4. В компактном исследовании на конкретном производстве дополнительными ФР ХБНДП оказались «возраст», «мужской пол» и «стаж работы на производстве».

## Заключение

Полученные данные позволили предположить существование не менее четырех этапов на маршруте «нормопатология» при развитии ХБНДП и поставили задачу

последовательно охарактеризовать каждый из них при помощи функциональных и лабораторных исследований для установления периода начала патологического процесса. Количественные соотношения условно здоровых лиц по группам выявили наиболее достоверные различия на организменном уровне между группами II и III.

## Литература

1. Абрамов А.Ю. Хронические болезни нижних дыхательных путей: социально – экономическое значение, эволюция взглядов, факторы риска, проблема ранней диагностики / А.Ю. Абрамов, С.А. Еселевич, А.А. Кулаков, А.А. Никитин, М.Е.Рождественский, В.Е.Рождественский // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011, № 1(07). – С. 74–85.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В.Гублер – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
3. Кокосов А.Н. Хронический бронхит. Этапы развития, перспективы профилактики / А.Н. Кокосов // Терапевт. архив. – 1986. – № 6. – С. 80–83.
4. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров: Определения, теоремы, формулы / Г.Корн, Т.Корн. – Пер. с англ. Изд. 2. – М.: Наука, 1970. – 720 с.
5. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии / Г.И. Марчук – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Наука, 1985. – 240 с.
6. Мэйндональд Дж. Вычислительные алгоритмы в прикладной статистике / Дж. Мэйндональдс. – Пер. с англ. Под ред. Е.З. Демиденко. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 350 с.
7. Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири (социально-гигиенические аспекты) / Л.Д. Сидорова [и др.] – Новосибирск: Наука, 1984. – 222 с.
8. Путов Н.В. Хронический бронхит. Спорные и нерешенные вопросы / Н.В. Путов // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 9–15.
9. Рождественский М.Е. Доклиническая диагностика хронического бронхита в условиях экологической обстановки Омской области / М.Е. Рождественский // Современные аспекты медико-экологической характеристики неспецифических заболеваний легких: Сб. науч. тр. / Под ред. Ю.В. Лешуковича, В.И. Тыщецкого и В.А. Войнова. – С-Пб., 1993. – С. 90–99.
10. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
11. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях / Е.Н. Шиган. – М.: Медицина, 1986. – 208 с.

## Контактная информация

Рождественский М.Е.  
Тел.: +7 (916) 153-71-84  
e-mail: m.e.55@yandex.ru

## ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Туликов М.В.<sup>1</sup>, Шевченко О.П.<sup>2</sup>, Шевченко А.О.<sup>2</sup>, Гагаев А.В.<sup>1</sup>, Павлов В.В.<sup>1</sup>, Гинзбург Л.М.<sup>3</sup>

УДК: 616.12-005.4-07-037

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> Кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета, Москва

<sup>3</sup> МУЗ «Люберецкая районная больница № 1», Московская область

### Резюме

Авторы исследовали диагностическое и прогностическое значения плацентарного фактора роста (PIGF) у больных ИБС.

Обследовано 66 больных стабильной стенокардией напряжения (ССН), 32 – нестабильной стенокардией (НС) и 32 – острым инфарктом миокарда (ОИМ); у 21 обследованного не было клинических признаков ИБС. Помимо уровней PIGF в плазме крови, у больных ИБС определяли концентрации ряда воспалительных маркеров – фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), неоптерина и гаптоглобина. Влияние уровней PIGF на прогноз изучали на основании наблюдения в течение 3 лет за 66 больными ССН; в качестве конечных точек были приняты развитие острого коронарного синдрома (НС или ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровни PIGF в плазме крови больных ИБС достоверно коррелируют с концентрациями отдельных воспалительных маркеров (неоптерина, гаптоглобина). Повышенный уровень PIGF может рассматриваться как маркер ОКС и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ИБС.

**Ключевые слова:** плацентарный фактор роста, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, прогноз, воспаление, неоангиогенез.

Плацентарный фактор роста (PIGF – placenta growth factor) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 46–50 кДа, он вырабатывается эндотелиоцитами сосудов и участвует в регуляции процессов неоангиогенеза [1]. Неоангиогенез при ИБС является защитной реакцией, направленной на улучшение перфузии ишемизированного миокарда за счет увеличения количества и размера артериальных коллатералей [2]. Биологическими стимулами неоангиогенеза служат гипоксия, гемодинамическое напряжение на сосудистую стенку и локальный воспалительный процесс, являющийся важным компонентом формирования атеросклеротических бляшек [3, 4]. В то же время, отдельные ангиогенные факторы, такие как PIGF и сосудистый эндотелиальный фактор роста – 1 (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF-1) могут вносить существенный вклад в прогрессирование атеросклероза [5]. Так, в исследовании CAPTURE было показано независимое предикторное значение PIGF в отношении развития острых сердечно-сосудистых событий [6]. Вероятным механизмом является стимулируемая PIGF миграция клеток моноцитарно-макрофагальной системы в атеросклеротическую бляшку [7].

В исследование был включен 151 человек (75 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 24 до 78 лет (58,9 ± 12,3 лет).

### PLACENTAL GROWTH FACTOR IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE

Tulikov MV, Shevchenko OP, Shevchenko SA, Gagaev AV, Pavlov VV, Ginsburg LM

Исключались лица моложе 20 лет, беременные, а также лица с признаками острых инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний в течение менее 4 недель после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии, больные с декомпенсированным сахарным диабетом, выраженной сердечной (ФВЛЖ < 30%), почечной и печеночной недостаточностью.

Общая характеристика больных с различными формами ИБС и группы контроля представлена в таблице 1. Лица без ИБС были моложе, у них были в среднем достоверно более низкие показатели индекса массы тела и уровни общего холестерина в крови.

Диагноз ССН основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, купируемых приемом короткодействующих нитропрепаратов, и регистрации преходящих ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ во время нагрузочных тестов и суточного Холтер-ЭКГ мониторинга. Диагноз ОИМ основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью 30 мин. и более или эквивалентная клиника), повышения в крови уровней тропонина I и T, кардиоспецифических ферментов (МВ-КФК, ЛДГ-1) и других маркеров миолиза (АСТ, миоглобина), а также характерных для ОИМ изменений на ЭКГ, вы-

Табл. 1. Общая характеристика больных ИБС и группы контроля

Показатель	Нет признаков ИБС	Стенокардия напряжения	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда
Количество обследованных	21	66	32	32
Мужчины / женщины	9/12	28/38	18/14	20/12
Возраст, годы	38,3 ± 11,2 (24–58)*	60,0 ± 7,6 (43–71)	62,7 ± 10,2 (41–78)	63,5 ± 9,2 (42–75)
Инфаркт миокарда / ОНМК в анамнезе, п	0/0*	14/4	11/3	7/4
Артериальная гипертония, п	0*	61	31	30
Сахарный диабет 2 типа, п	0*	12	5	5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,3 ± 3,6*	28,0 ± 4,8	29,8 ± 2,8	28,2 ± 5,3
Общий холестерин крови, ммоль/л	4,5 ± 2,8*	7,3 ± 1,5	6,8 ± 1,7	6,7 ± 1,6

Примечание: \* – различия статистически достоверны.

явления зон гипокинеза миокарда левого желудочка при Эхо-КГ и зон гипоперфузии миокарда при перфузионной сцинтиграфии. У всех больных с НС наблюдались снижение толерантности к нагрузке, учащение или появление приступов стенокардии в покое, при этом отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца T на ЭКГ и лабораторные маркеры острого повреждения миокарда.

Наблюдение проводилось в течение 36 месяцев с момента включения в исследование последнего пациента. В качестве конечных точек были приняты: НС или ОИМ, ОНМК или смерть от сердечно-сосудистых причин.

Определение концентрации PIGF проводилось иммуноферментным методом (ELISA) с помощью реагентов фирмы «R&M Systems» (Англия), чувствительность метода 7 пг/мл. Уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным методом – иммунотурбодиметрией с латексным усилением («Sclavo Diagnostics», Италия), чувствительность метода 0,6 мг/л. Реактивами этой же фирмы определяли концентрации гаптоглобина, чувствительность метода 0,026 г/л. С помощью иммуноферментного анализа определяли также уровни неоптерина («IBL», Германия, чувствительность метода – 0,7 нмоль/л). Уровни PIGF были определены у всех обследованных, уровни СРБ, фибриногена, гаптоглобина и неоптерина – у 45, 57, 59 и 40 больных ИБС, соответственно. При этом полученные подгруппы по возрасту, половому составу и наличию изучаемых факторов риска были сопоставимы с группой больных ИБС, включенных в исследование.

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., США) и BioStat 2009 (AnalystSoft). Достоверность различий количественных показателей

в двух группах определялась с помощью Z-критерия Манна-Уитни; в трех и более группах использовали критерий Крускала-Уоллиса. Для оценки связи между количественными признаками использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона), а для оценки связи количественных и порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической ценности определения уровней PIGF рассчитывали площадь под кривой (ППК) с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics). Анализ неосложненной выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Расчет выживаемости произведен с момента госпитализации до наступления событий, принятых в качестве конечных точек, для сравнительного анализа выживаемости использовался логранговый критерий. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровни PIGF у обследованных лиц находились в пределах от 7,0 до 56,6 пг/мл (13,7 ± 9,7 пг/мл). У 34 человек уровень PIGF был ниже порога чувствительности используемого метода (< 7 пг/мл).

Уровни PIGF в плазме крови не были связаны с возрастом, полом, индексом массы тела, уровнями липидов крови, степенью артериальной гипертонии, сахарным диабетом, функциональным классом стенокардии и острыми атеротромботическими событиями в анамнезе (ОИМ или ОНМК).

Средние уровни PIGF в плазме крови больных ССН и здоровых лиц не различались (11,2 ± 7,3 против 8,8 ± 6,7 пг/мл,  $p = 0,19$ ). У больных ОКС средние уровни PIGF были достоверно выше, чем у больных ССН (17,3 ± 11,4 против 11,2 ± 7,3,  $p < 0,001$ , рис. 1).

Выявленные достоверные различия уровней PIGF у больных ОКС по сравнению с больными ССН и здоровыми лицами, позволили предположить возможность использования их определения в диагностике ОКС. Так, при оценке диагностической ценности PIGF у больных ИБС с помощью ROC-анализа, площадь под кривой (ППК) составила 0,71. Оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью отмечено для концентрации PIGF 12,0 пг/мл (чувствительность 65,6% и специфичность 65,5%).

Изучалась диагностическая ценность повышенных уровней PIGF у пациентов с нормальными уровнями тропонинов. Из анализа были исключены 28 больных с ОИМ с повышенными уровнями тропонинов (у 16 из них использовался качественный тест на тропонин I и у 12 – количественное определение тропонинов I и T).

При оценке диагностической ценности определения уровней PIGF в диагностике ОКС у тропонин-негативных обследованных ППК составила 0,76. Оптимальным соотношением чувствительности и специфичности оказалось для концентрации PIGF 12,7 пг/мл (чувствительность 69,4% и специфичность 69,0%, рис. 2).

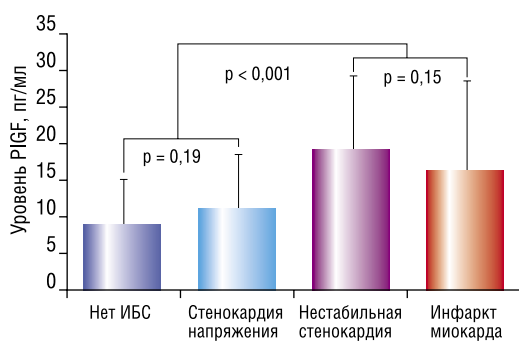


Рис. 1. Средние уровни PIGF у больных ИБС и здоровых лиц

Уровни PIGF у больных ИБС достоверно коррелировали с содержанием в плазме крови гаптоглобина ( $R = 0,31$ ,  $p = 0,017$ ,  $n = 59$ , рис. 3) и неоптерина ( $R = 0,37$ ,  $p = 0,018$ ,  $n = 40$ , рис. 4). Достоверной связи уровней PIGF с концентрациями в крови фибриногена и СРБ выявлено не было.

Критическое стенозирование и атеротромбоз коронарных артерий, лежащие в основе ОКС, сами по себе сопряжены с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, поэтому влияние уровней PIGF в плазме крови на прогноз изучали у 66 больных ИБС со ССН (средний возраст составил  $61,9 \pm 9,1$  года). Период наблюдения составил, в среднем  $862 \pm 407$  дней с момента включения в исследование (от 18 до 1211 дней).

За период наблюдения была зафиксирована 21 конечная точка. Умерли четверо больных: трое – от инфаркта миокарда через 124, 513 и 602 дня, соответственно, и один – от абсцедирующей пневмонии на 43-й день наблюдения. У пятерых больных развился нефатальный инфаркт миокарда, у десяти – НС и у троих – ОНМК по ишемическому типу. Кроме этого, шестеро больных были повторно госпитализированы в связи с причинами, не связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В группе лиц с низкими уровнями PIGF нежелательные события отмечались у 3 из 26 больных (11,5%), со средними уровнями – у 7 из 20 (35%), с высокими уровнями – у 11 из 20 (55%). Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий в перечисленных группах составила соответственно  $1145 \pm 41$  день (95% доверительный интервал (ДИ): 1064–1226 дней),  $904 \pm 97$  дней (95% ДИ: 715 – 1094 дня) и  $687 \pm 110$  дней (95% ДИ: 472–901 день). Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий в группе больных с низкими уровнями PIGF была достоверно выше, чем у больных с высокими уровнями этого маркера ( $p < 0,05$ ).

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий с помощью логрангового метода показало, что прогноз у больных с низкими уровнями PIGF достоверно лучше, чем у больных с высокими уровнями этого биомаркера ( $p = 0,003$ , рис. 5).

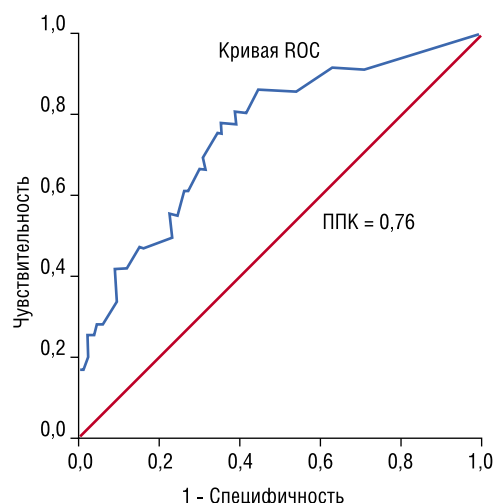


Рис. 2. Кривая ROC для PIGF в диагностике ОКС у тропонин-негативных обследованных

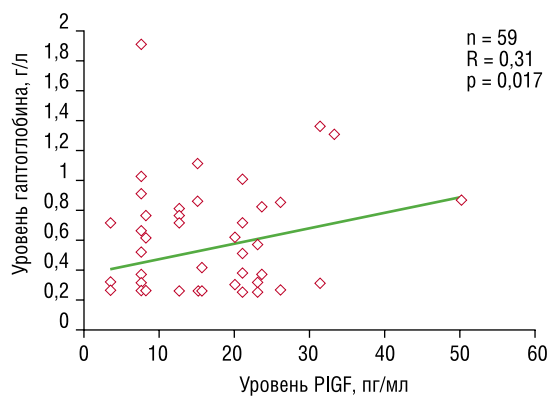


Рис. 3. Взаимосвязь между содержанием в плазме крови PIGF и гаптоглобина

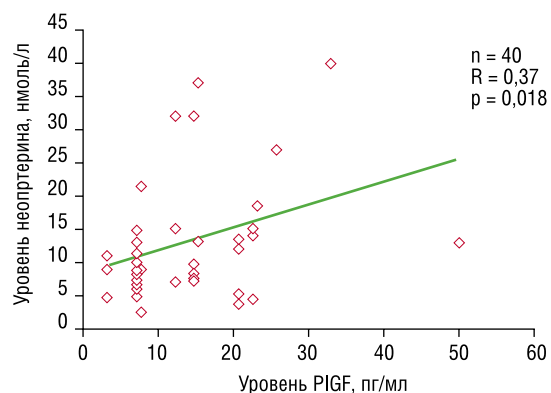


Рис. 4. Взаимосвязь между содержанием в плазме крови PIGF и неоптерина



## Обсуждение

Выявленные более высокие уровни PIGF у больных ОКС могут подтверждать его участие в патогенетических механизмах прогрессирования атеросклероза [8, 9]. Такая взаимосвязь объясняется, вероятно, способностью PIGF к активации моноцитов и привлечению их в сосудистую стенку при атеросклерозе. В настоящее время неоангиогенез признан наиболее частым спутником атеросклероза и рассматривается как маркер прогрессирования заболевания и нестабильности атеросклеротических бляшек [10, 11, 12].

Selvaraj и соавторы в 2003 году доказали, что PIGF оказывает прямое действие на моноциты/макрофаги, связываясь с расположенными на их мембранах Flt-1 (VEGFR-1) рецепторами. В результате происходит активация моноцитарной PI3 – киназы, приводящая к усилению продукции и выброса макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического протеина MCP-1 и макрофагального воспалительного протеина MIP-1 $\beta$ ). Все перечисленные биологически активные молекулы являются участниками воспалительного процесса при атеросклерозе, приводящего к переходу атеросклеротической бляшки в легкоранимую форму. Показано, что MCP-1 и ФНО- $\alpha$  могут провоцировать апоптоз гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов посредством активации ядерного фактора NF $\kappa$ B, которая приводит к синтезу внутриклеточных протеолитических ферментов каспаз [14, 15]. Апоптоз эндотелиальных клеток и разрушение межклеточного матрикса являются необходимыми условиями новообразования сосудов, но в условиях существования уязвимых атеросклеротических бляшек (с тонкой фиброзной крышкой, рыхлым липидным ядром) эти процессы могут вызвать их повреждение, приводя к атеротромбозу.

Выявленная корреляция уровней PIGF с концентрациями воспалительных маркеров (неоптерина, гаптоглобина) подтверждает его участие в воспалительной реакции при атеросклерозе. Так, повышение уровня неоптерина и гаптоглобина может происходить вследствие вызванной PIGF активации и миграции моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку в зоне формирующейся и растущей атеросклеротической бляшки. Неоптерин является маркером активации клеток моноцитарно-макрофагального звена [16], в то время как синтез гаптоглобина в печени усиливается в ответ на стимуляцию вырабатываемыми ими интерлейкинами. В ряде клинических исследований была выявлена корреляция уровней гаптоглобина с выраженностью поражения сердца при ОКС и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [17, 18]. Также было продемонстрировано повышение уровней неоптерина при ОКС, по сравнению с больными ССН [19].

Неблагоприятное влияние повышенных уровней PIGF на прогноз больных ИБС доказано в ряде исследований [6]. В исследовании CAPTURE (c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) уровни PIGF были

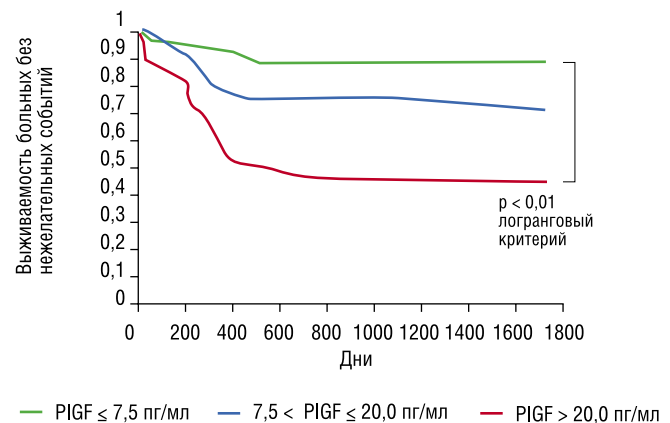


Рис. 5. Выживаемость без нежелательных событий больных с разными уровнями PIGF в крови

определены у 547 пациентов с ОКС. У обследованных с более высокими уровнями PIGF (выше 27 нг/л) риск смерти или нефатального инфаркта миокарда в течение ближайших 72 часов с момента включения в исследование был достоверно выше. Более того, при наблюдении в течение 6 месяцев высокие уровни PIGF сохраняли прогностическую ценность, независимо от уровней сердечного тропонина Т, высокочувствительного СРБ и растворимого CD40 – лиганда.

В другое крупное исследование, проведенное в Германии с 1996 по 1999 год, было включено 626 пациентов с острой болью в груди с малоинформативными изменениями ЭКГ. Уровень PIGF оказался достоверно выше у больных с ОКС по сравнению с больными ССН и пациентами с некоронарным генезом боли в грудной клетке. При этом достоверных различий уровней PIGF у больных с ОИМ без подъема ST и НС выявлено не было. У пациентов без повышения уровня сердечного тропонина Т и высоким уровнем PIGF риск смерти или нефатального ИМ в течение ближайших 30 дней с момента включения в исследование оказался значительно выше (14,8% – по сравнению с 4,9% у пациентов с более низким уровнем PIGF).

Также были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования, посвященного влиянию концентраций PIGF на отдаленный прогноз в отношении риска развития ИБС [20]. Уровни PIGF были определены у 32 826 женщин в 1990-м году в рамках исследования Nurses' Health Study, в ходе 14-летнего наблюдения у 453 из них была выявлена ИБС. При этом ИБС достоверно чаще была выявлена в подгруппе с более высокими уровнями PIGF. Авторы пришли к выводу, что выявление повышенных уровней PIGF у здоровых людей может указывать на неблагоприятный отдаленный прогноз (в течение 10 и более лет), риск ИБС у них выше, даже при поправке в расчетах на сопутствующие заболевания и другие факторы риска ИБС. По их мнению, это подтверждает участие PIGF в ранних стадиях атеросклероза.

**Заключение**

Таким образом, определение уровня PlGF в крови больных ИБС имеет важное клиническое значение. PlGF участвует в патогенезе воспалительных процессов, приводящих к дестабилизации атеросклеротических бляшек, о чем свидетельствует выявление его более высоких уровней у больных ОКС, а также корреляция уровней PlGF с концентрациями воспалительных маркеров гаптоглобина и неоптерина. Повышенные уровни PlGF ( $\geq 12,7$  пг/мл) в плазме крови могут использоваться для диагностики ОКС, в том числе при отсутствии повышения уровней сердечных тропонинов. Более высокие уровни PlGF ( $> 20$  пг/мл) указывают на неблагоприятный прогноз у больных ИБС.

**Литература**

- Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis* 2008;11(3):215-21.
- Fam N.P., Verma S., Kutryk M. et al. Clinician Guide to Angiogenesis. *Circulation* 2003;108:2613-2618.
- Henry T.D., Annex B.H., Azrin M.A., et al. Final results of the VIVA trial of rhVEGF for human therapeutic angiogenesis. *Circulation* 1999;100 (suppl I):I-476.
- Luttun A., Tjwa M., Moons L., et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002;8:831-840.
- Tjwa M., Luttun A., Autiero M., et al. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003;314:5-14.
- Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S., et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004;291:435-441.
- Pipp F., Heil M., et al. VEGFR-1—Selective VEGF Homologue PlGF Is Arteriogenic. Evidence for a Monocyte-Mediated Mechanism. *Circ Res* 2003;92:378-385.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Оганов Р.Г., Закирова Н.Э. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007;(5):15-19.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316–25.
- Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;310:175–7.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054–61.
- Selvaraj S., Giri R., Perelman N., Johnson C., et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood*. 2003; 102: 1515–1524.
- Felmeden D.C., Blann A.D., Lip G.Y.H. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *European Heart Journal* (2003) 24, 586–603.
- Geng Y.J., Libby P. Progression of Atheroma: A Struggle between Death and Proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1370-1380.
- Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., et al. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity. *Immunol Today*. 1988; 9: 150–155.
- Johansson B.G., Kindmark C.O., Irele E.Y., Wollheim F.A. Sequential changes of plasma proteins after myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*1972; 124: 117–126, 134–141.
- Engström G., Hedblad B., Stavenow L. Fatality of Future Coronary Events Is Related to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins. *Circulation*. 2004; 110: 27–31.
- Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A., et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet*. 1997; 349: 1252–1253.
- Cassidy A., Chiuve S.E. et al. Disease Risk in Women Potential Role for Plasma Placental Growth Factor in Predicting Coronary Heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 134–139.

**Контактная информация**

Михаил Викторович Туликов,  
107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45  
e-mail: tulikov-mikhail@yandex.ru

# МОНИТОРИНГ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Мочкин Н.Е.<sup>1</sup>, Федоренко Д.А.<sup>1</sup>, Мельниченко В.Я.<sup>1</sup>,  
Никитина Т.П.<sup>2</sup>, Курбатова К.А.<sup>2</sup>, Ионова Т.И.<sup>2</sup>, Новик А.А.<sup>1</sup>

УДК: 616-006.441.064:616-089.819.843

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

## Резюме

В статье представлены результаты мониторинга симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК). Оценку симптомов выполняли с помощью стандартизованного опросника оценки симптомов у онкологических больных MDASI. Полученные данные о профиле и выраженности симптомов у больных лимфомами позволили выявить закономерности их изменения в ранние и отдаленные сроки после аутологичной ТКСК. Результаты данного исследования иллюстрируют целесообразность оценки симптомов как в ранние, так и отдаленные сроки после трансплантации у данной категории больных для их своевременного контроля.

**Ключевые слова:** аутологичная трансплантация костного мозга/ кроветворных стволовых клеток, злокачественные лимфомы, симптомы

## SYMPTOM MONITORING IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS AT EARLY AND LONG-TERM FOLLOW-UP AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

N.E. Mochkin, D.A. Fedorenko, V.Y. Melnichenko,  
T.P. Nikitina, K.A. Kurbatova, T.I. Ionova, A.A. Novik

The article represents the results of symptom monitoring in patients with malignant lymphomas at early and long-term follow-up after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Symptom assessment was performed using standardized symptom assessment questionnaire MDASI. The data obtained within the study provide information about the trajectory of changes of symptom profile and symptom severity at early and long-term posttransplant period. The results demonstrate the usefulness of symptom assessment in lymphoma patients who underwent HSCT.

**Keywords:** autologous bone marrow / hematopoietic stem cell transplantation, malignant lymphomas, symptoms

## Введение

В настоящее время аутологичная трансплантация костного мозга (ТКМ) и трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) является перспективным методом лечения лимфопролиферативных заболеваний. Известно, что больные после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аутологичной ТКСК испытывают ряд симптомов, которые вызваны как самим заболеванием, так и проведенной трансплантацией. Спектр симптомов может варьировать в зависимости от нозологии и стадии заболевания, вида трансплантации, режима кондиционирования и других факторов. От выраженности симптомов в значительной степени зависит профиль качества жизни больного и объем нарушений основных функций пациента [2, 12, 14, 15, 19, 20]. Во многом эффективное лечение симптомов у больного, которому проведена аутологичная ТКСК, определяется тем, насколько полноценно и своевременно проведена их оценка. При всей значимости оценки симптомов в различные сроки после трансплантации исследования в этой области немногочисленны. Имеются работы, посвященные изучению отдельных симптомов, в частности, слабости у больных после трансплантации [4, 8, 10, 13], а также исследования по мониторингу наиболее часто встречающихся симптомов в раннем и позднем посттрансплантационном периоде [5, 6, 7, 9, 11, 16, 17, 18].

Комплексный мониторинг параметров качества жизни и спектра симптомов у больных злокачественными

лимфомами в разные сроки после ТКМ/ТКСК с учетом возникающих осложнений и эффективности их лечения не проводился. В клинике гематологии им. А.А. Максимова ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» в 2006–2011 гг. проведено исследование «Показатели качества жизни и спектр симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК». В данной статье представлены результаты мониторинга симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК, полученные в рамках проведенного исследования.

## Пациенты и методы

В анализ включены пациенты, которые приняли участие в исследовании «Показатели качества жизни и спектр симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК». Общая социально-демографическая и клиническая характеристика больных представлена в статье, посвященной анализу показателей качества жизни пациентов со злокачественными лимфомами после ВХТ+ТКСК и представленной в данной номере журнала. У подавляющего большинства больных (92%) до трансплантации зарегистрирован ответ на предшествующее лечение в виде полного ответа, частичного ответа или стабилизации.

Оценку симптомов проводили с помощью русскоязычной версии опросника оценки основных симптомов

M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) [1]. Опросник имеет следующую структуру:

- 13 цифровых (0–10) оценочных шкал для определения выраженности боли, слабости, тошноты, рвоты, сухости во рту, одышки, сонливости, нарушения сна, нарушения аппетита, нарушения памяти, чувства подавленности, грусти, а также онемения (покалывания) за последние 24 ч (от 0 – полное отсутствие симптома до 10 – максимальная выраженность симптома, которую можно представить);
- 6 цифровых (0–10) оценочных шкал для определения степени влияния симптомов на различные аспекты жизни больного за последние 24 ч – на общую активность, настроение, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и радоваться жизни (от 0 – отсутствие влияния симптомов на ту или иную составляющую жизнедеятельности до 10 – симптомы полностью изменяют один из аспектов жизни).

Опросник MDASI переведен на русский язык в соответствии с международными требованиями; русская версия опросника обладает необходимыми психометрическими свойствами [1].

При анализе выраженности симптомов использовали следующие градации степени их тяжести (по шкале от 0 до 10) [3]:

- незначительно выраженный симптом: 1–4 балла;
- умеренно выраженный симптом: 5–6 баллов;
- значительно выраженный симптом: 7–10 баллов.

При анализе значительно выраженных симптомов процент больных рассчитывали исходя из количества больных, имеющих данный симптом.

Оценку симптомов проводили в следующие сроки: Т-скрининг – перед проведением аутологичной ТКСК, Т1 – через 90 дней после трансплантации (Д+90), Т2 – через 180 дней трансплантации (Д+180), Т3 – через 360 дней трансплантации (Д+360) и Т4 – в отдаленные сроки, более чем через 360 дней после трансплантации.

Для получения демографических и клинических данных на каждого больного заполняли клиническую карту, которая содержала информацию о заболевании и лечении.

Анализ спектра симптомов, испытываемых пациентами, проводили с помощью следующих методов статистического анализа: *тестов Колмогорова–Смирнова* и *Шапиро–Уилка* для характеристики распределения данных, парного *t-критерия Стьюдента* и/или его непарметрического аналога – *критерия Вилкоксона*, дисперсионного анализа повторных измерений и/или рангового *критерия Фридмана* для повторных измерений с последующим использованием критериев *post hoc* для проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями. Кроме этого, значимость различий показателей определяли на основании величины эффекта (effect size, ES). Величина эффекта характеризует наличие или отсутствие клинической значимости различий показателей. Величина эффекта – стандартизованная раз-

ность между двумя средними исследуемых показателей. Используют следующие градации величины эффекта: 0 – <0,2 – нет эффекта; 0,2 – <0,5 – малый эффект; 0,5 – <0,8 – средний эффект; ≥0,8 – большой эффект.

Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения SPSS 13.0.

## Результаты и обсуждение

### *Характеристика встречаемости и выраженности симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК*

Информация о встречаемости симптомов у больных злокачественными лимфомами до и в разные сроки после ВХТ+ТКСК представлена на рис. 1. До трансплантации наиболее распространенным симптомом являлась *слабость*. *Слабость* испытывали 62% пациентов. Кроме того, пациенты испытывали *сонливость* (58%), *чувство печали* (47%), *сухость во рту* (45%), *одышку* (41%), *снижение памяти* (41%), *онемение/покалывание* (41%), *боль* (41%), *чувство подавленности* (39%) и *снижение аппетита* (36%). При этом более трети пациентов, имеющих тот или иной симптом, испытывали его как значительно выраженный (7 и более баллов): *одышка* (42%), *снижение памяти* (42%), *онемение/покалывание* (37%), *чувство подавленности* (37%), *чувство печали* (33%), *сонливость* (31%), *слабость* (30%).

Через 3 мес. после аутологичной ТКСК встречаемость ряда симптомов увеличилась. Наиболее часто встречающимся симптомом у больных злокачественными лимфомами через 3 месяца после ТКСК по-прежнему являлась *слабость*. *Слабость* испытывали большинство пациентов (84%). Кроме того, большинство пациентов испытывали *боль* (61%), *одышку* (60%) и *сонливость* (56%). Почти у половины больных были *чувство подавленности* (48%) и *нарушение сна* (43%). Количество пациентов, которые имели значительно выраженные симптомы, изменилось незначительно. У около трети пациентов, испытывающих *слабость*, *чувство подавленности*, *сонливость*, *чувство печали* и *снижение аппетита*, данные симптомы были значительно выражены.

Через 6 месяцев после аутологичной ТКСК встречаемость симптомов изменилась незначительно по сравнению с соответствующими показателями через 3 месяца после трансплантации. По-прежнему чаще всего встречались *слабость* (78% пациентов), *одышка* (60%), *сонливость* (56%), *боль* (51%), *нарушение сна* (45%) и *чувство подавленности* (42%). При этом количество пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы, уменьшилось.

Через 1 год после аутологичной ТКСК отмечалась тенденция к снижению встречаемости ряда симптомов. В эти сроки после трансплантации наиболее распространенными были *слабость* (68%), *снижение памяти* (54%),

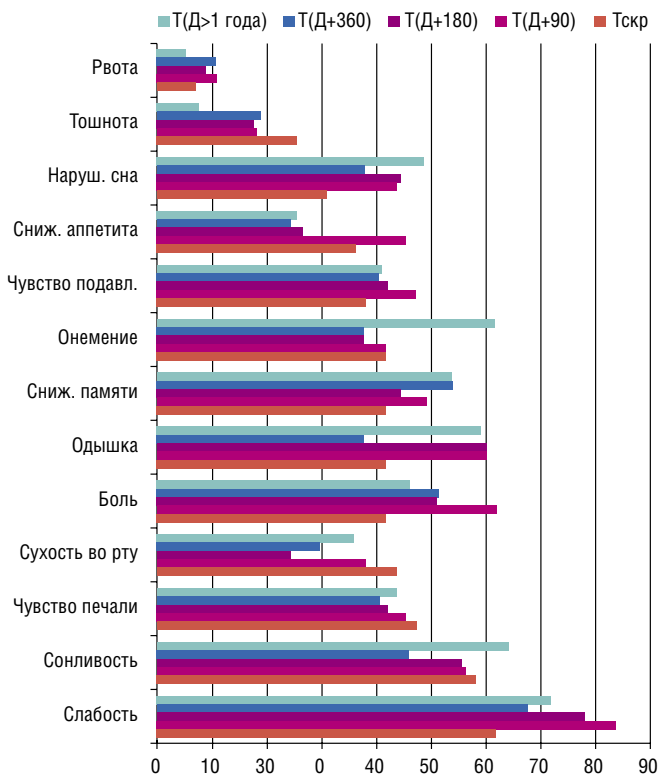


Рис. 1. Встречаемость симптомов у больных злокачественными лимфомами до и в разные сроки после ТКСК (опросник MDASI)

боль (51%) и сонливость (46%). Количество пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы, уменьшилось. В отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК (более 1 года) встречаемость некоторых симптомов была сходна с таковой через 1 год после трансплантации. При этом отмечалось увеличение больных, испытывающих сонливость (64% против 46%), онемение (61% против 39%) и нарушение сна (49% против 38%). Кроме того, в отдаленном периоде после трансплантации большинство пациентов испытывали слабость (71%) и одышку (59%). При этом пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы (интенсивность 7 баллов и выше) в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК стало значительно меньше, чем в течение первого года после трансплантации.

Таким образом, в ранние сроки после ВХТ+ТКСК встречаемость большинства симптомов увеличилась по сравнению с предтрансплантационным периодом. Через 1 год после трансплантации распространенность симптомов была меньше, чем в ранние сроки после трансплантации. Количество пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы, уменьшилось. В отдаленные сроки после аутологичной ТКСК спектр и распространенность симптомов были сходными с таковыми до трансплантации. При этом большинство больных продолжали испытывать *слабость* (71%), *сонливость* (64%), *онемение* (61%) и *одышку* (59%) – эти симптомы

встречались у больных лимфомами чаще в отдаленный посттрансплантационный период, чем до трансплантации. Количество пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы (интенсивность 7 баллов и выше) в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК, стало значительно меньше, чем в течение первого года после трансплантации.

На рисунке 2 (а–г) представлены показатели выраженности симптомов у больных злокачественными лимфомами до и в разные сроки после ВХТ+ТКСК.

Как видно из рисунка, выраженность большинства симптомов в сроки Д+90 увеличилась по сравнению с предтрансплантационным уровнем. При проведении сравнительного анализа выраженности симптомов до ВХТ+ТКСК и в сроки Д+90 выявлено увеличение выраженности симптома *снижение аппетита*. Величина изменения (ES) соответствует «малому эффекту» (0,41). Также выявлены статистически значимые различия в выраженности этого симптома ( $p < 0,01$ ). Через 6 мес после трансплантации выраженность ряда симптомов была выше, чем до трансплантации. При этом значимых изменений в выраженности симптомов не выявлено. Через 1 год после ВХТ+ТКСК отмечено некоторое уменьшение выраженности большинства симптомов по сравнению с исходными показателями. Наиболее существенным было снижение выраженности *одышки* (1,3 против 1,9). Величина изменения (ES) его выраженности соответствует «малому эффекту» (0,4). Статистически значимых различий в выраженности симптомов до и через 1 год после ТКСК не выявлено. На основании анализа данных рисунка 2г можно сделать заключение, что выраженность большинства симптомов у больных злокачественными лимфомами в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК меньше, чем до операции. При этом статистически значимые различия между показателями не выявлены.

Таким образом, в течение первого года после ВХТ+ТКСК выраженность некоторых актуальных симптомов у больных злокачественными лимфомами увеличилась, а их выраженность в отдаленные сроки после трансплантации уменьшилась по сравнению с предтрансплантационным уровнем.

#### Анализ спектра симптомов у больных злокачественными лимфомами в группах с разным клиническим ответом на лечение

В анализ включены 50 пациентов, у которых оценивали клинический ответ через 3 мес. после трансплантации и которые заполнили опросники оценки симптомов. В зависимости от клинического ответа пациентов разделили на группы:

1-я группа – пациенты, имеющие полный ответ, частичный ответ или стабилизацию,  $n=44$

2-я группа – пациенты с прогрессированием заболевания,  $n=6$ .

В табл. 1 представлены показатели выраженности симптомов в указанных группах больных.

Мочкин Н.Е., Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., Никитина Т.П., Курбатова К.А., Ионова Т.И., Новик А.А.  
 МОНИТОРИНГ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ  
 ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

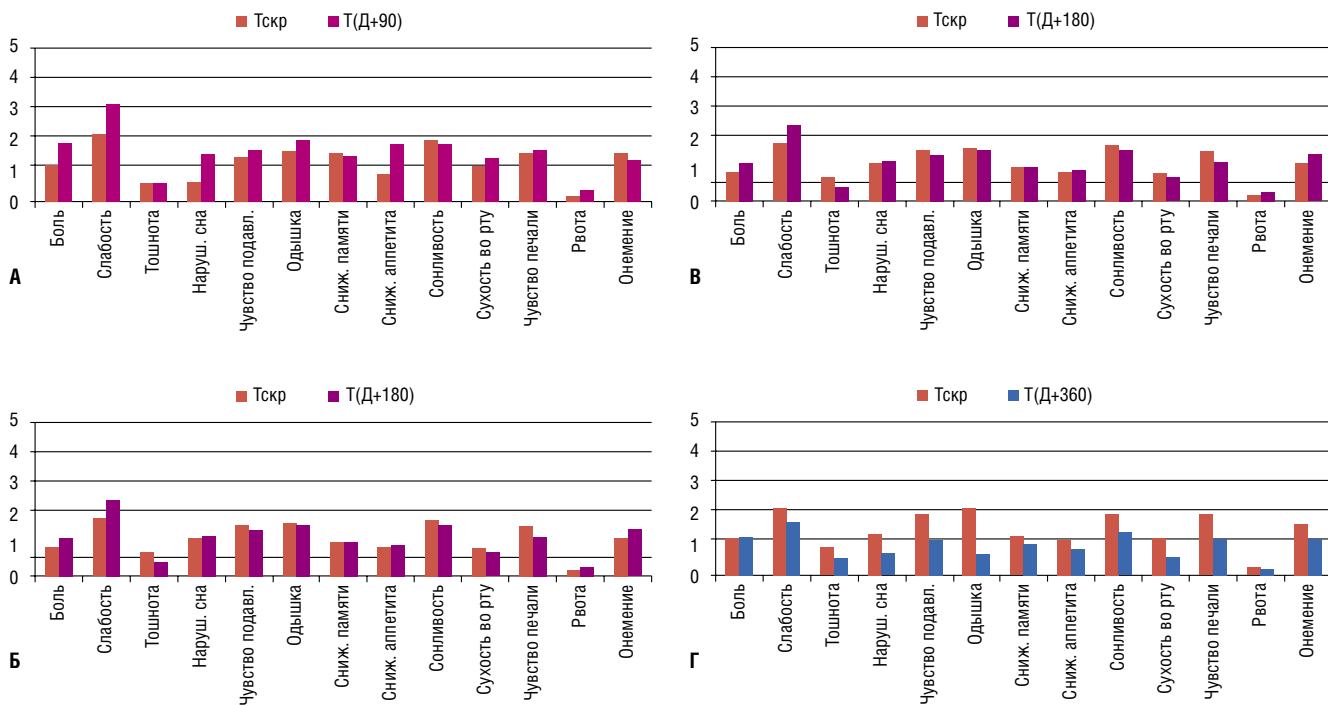


Рис. 2 (а-г). Выраженность симптомов у больных лимфомами до и в разные сроки после ТКСК (опросник MDASI)

Табл. 1. Выраженность симптомов в группах больных с разным

Наименование симптома	1-я группа		2-я группа		Величина эффекта (ES)
	ср. зн.	ст. откл.	ср. зн.	ст. откл.	
Боль	1,7	2,5	4,8	2,5	1,1
Слабость	3	2,9	6,7	2,3	1,2
Тошнота	0,6	1,6	0,3	0,5	–
Нарушение сна	1,4	2,5	2,3	3,1	0,34
Чувство подавленности	1,6	2,8	2,7	3,9	0,37
Одышка	1,9	2,6	3	2,2	0,44
Снижение памяти	1,3	2	2	4	0,3
Снижение аппетита	1,7	2,5	4,3	2,1	1
Сонливость	1,8	2,4	4,5	4,1	0,96
Сухость во рту	1,2	2,4	3	3	0,69
Чувство печали	1,5	2,6	3,2	3,8	0,6
Рвота	0,3	1	0,5	1,2	–
Онемение/покалывание	1,3	1,9	1,7	3,2	–

Сравнительный анализ выраженности симптомов показал, что выраженность всех симптомов у больных с прогрессирующим выше, чем в группе больных, у которых зарегистрирован клинический ответ на лечение. При анализе различий на основании величины эффекта было установлено, что величина эффекта (ES) для симптомов *боль*, *слабость*, *снижение аппетита* и *сонливость* соответствует «большому эффекту», для симптомов *сухость во рту* и *чувство печали* – «среднему эффекту». Для симптомов *нарушение сна*, *чувство подавленности*, *одышка* и *снижение памяти* величина эффекта соответствует

«малому эффекту». Статистический анализ сравнений между группами не проводили из-за малого количества пациентов в группе с прогрессирующим заболеванием.

В табл. 2 представлены показатели встречаемости симптомов в группах больных.

При сравнительном анализе встречаемости симптомов было установлено, что пациенты с прогрессирующим заболеванием через 3 мес после ВХТ+ТКСК чаще испытывают симптомы, чем пациенты, у которых был клинический ответ на лечение. При этом ведущими симптомами в обеих группах являлись *боль* и *слабость*. Эти симптомы испытывали большинство пациентов.

### Заключение

В рамках данного исследования впервые проведен полноформатный мониторинг симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК. В соответствии с современными стандартами исследования симптомов проведено изучение спектра симптомов и степени их выраженности с использованием стандартизированных инструментов. С помощью опросника оценки симптомов у онкологических больных MDASI проведен мониторинг встречаемости и выраженности симптомов у больных лимфомами в разные сроки в течение первого года после аутологичной ТКСК и в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Выявлены закономерности изменения спектра и выраженности симптомов в ранние и отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК. Через 3 месяца после аутологичной

Табл. 2. Встречаемость симптомов в группах больных с разным клиническим ответом на лечение через 3 мес. после ВХТ+ТКСК (опросник MDASI)

Симптом	1-я группа		2-я группа	
	Кол-во больных, имеющих симптомы; n (%)	Кол-во больных, имеющих значительно выраженные симптомы; n (% от имеющих симптомы)	Кол-во больных, имеющих симптомы; n (%)	Кол-во больных, имеющих значительно выраженные симптомы; n (% от имеющих симптомы)
Боль	26(59)	6(23)	6(100)	3(50)
Слабость	37(84)	12(32)	6(100)	5(83)
Тошнота	7(16)	1(14)	2(33)	0(0)
Нарушение сна	18(41)	5(28)	3(50)	1(33)
Чувство подавленности	20(45)	7(35)	3(50)	1(33)
Одышка	26(59)	5(19)	5(83)	2(40)
Снижение памяти	20(45)	5(25)	2(33)	1(50)
Снижение аппетита	19(43)	6(32)	6(100)	2(33)
Сонливость	23(52)	7(30)	4(67)	3(75)
Сухость во рту	16(36)	3(19)	4(67)	1(25)
Чувство печали	18(41)	6(33)	4(67)	2(50)
Рвота	4(9)	0(0)	1(17)	0(0)
Онемение/покалывание	18(41)	4(22)	2(33)	1(50)

ТКСК встречаемость и выраженность ряда симптомов увеличилась по сравнению с предтрансплантационным периодом, что могло быть обусловлено токсическими эффектами высокодозной химиотерапии. Через 6 месяцев после аутологичной ТКСК выраженность и встречаемость симптомов изменилась несущественно по сравнению с соответствующими показателями через 3 месяца после трансплантации. При этом уменьшилось количество пациентов, испытывающих значительно выраженные симптомы. Через 1 год после аутологичной ТКСК отмечалась тенденция к снижению встречаемости и выраженности ряда симптомов. В эти сроки после трансплантации наиболее распространенными симптомами были *слабость, снижение памяти, боль и сонливость*. Количество пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы, уменьшилось. В отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК (более 1 года) встречаемость некоторых симптомов была сходна с таковой через 1 год после трансплантации. При этом отмечалось увеличение больных, испытывающих *сонливость, онемение и нарушение сна*. Кроме того, в отдаленном периоде после трансплантации большинство пациентов испытывали *слабость и одышку*. Пациентов, которые испытывали значительно выраженные симптомы (интенсивность 7 баллов и выше) в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК стало значительно меньше, чем в течение первого года после трансплантации. При этом большинство симптомов в отдаленный посттрансплантационный период были выражены в меньшей степени, чем до трансплантации. Выраженность и встречаемость симптомов были выше у больных, у которых зарегистрирован клинический ответ на лечение через 3 мес. после ВХТ+ТКСК, чем у больных с прогрессированием заболевания.

Данные о спектре и выраженности симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после аутологичной ТКСК позволяют получить важную дополнительную информацию, которая наглядно иллюстрирует целесообразность оценки симптомов у данной категории больных как в ранний, так и отдаленный период после трансплантации, с целью их своевременного контроля.

#### Литература

1. Калядина С.А., Иванова М.О., Успенская О.С. и др. Валидация русских версий опросников для оценки симптомов у онкологических больных: краткого опросника боли (BPI-R), краткого опросника слабости (BFI-R) и опросника оценки основных симптомов [MDASI-R]. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2004; 3-4: 37-43.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд., перераб. и доп.) // Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: РАЕН, 2012. – с. 528: ил.
3. Новик А.А., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А. Методика оценки симптомов у онкологических и онкогематологических больных. Учебно-методическое пособие. // Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2012.
4. Anderson K.O., Giral S.A., Mendoza T.R. et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007; 39(12): 759–766.
5. Andrykowski M.A., Bruehl S., Brady M.J. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: A prospective study. Bone Marrow Transplant, 1995, 15: 837–844.
6. Broers S., Kaptein A. A., Le C. S. et al. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. J. Psychosom. Res. 2000; 48(1): 11–21.
7. Campagnaro E., Saliba R., Giral S. et al. Symptom burden after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Cancer. 2008; 112(7): 1617–1624.
8. Cleeland C.S., Mendoza T., Wang S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients. The M.D. Anderson Symptom Inventory. Cancer. 2000; 89 (7): 1634–1646.
9. Cohen M. Z., Mendoza T., Neumann J., Gning I., Aleman A., Giral S., Cleeland C. Longitudinal assessment of symptoms and quality of life: Differences by ablative and nonablative blood and marrow transplantation. Journal of Clinical Oncology, 2004, vol. 22, № 15S: 6630.

10. Danaher E. H., Ferrans C., Verlen E. et al. Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol. Nurs Forum*. 2006; 3; 33(3): 614–624.
11. DiBaise J.K., Lyden E., Tarantolo S.R. et al. A prospective study of gastric emptying and its relationship to the development of nausea, vomiting, and anorexia after autologous stem cell transplantation. *Amer. J. Gastroent.* 2005; 100(7): 1571–1577.
12. Frick E., Borasio G. D., Zehentner H. et al. Individual quality of life of patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2004; 13(2): 116–124.
13. Hjemstad M.J., Fossa S., Oldervold L. et al. Fatigue in Long-Term Hodgkin's Disease Survivors: A Follow-Up Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(27): 6587–6595.
14. Hjemstad M.J., Holte H., Evensen S.A. et al. Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone marrow transplantation*, (1999), 911-918.
15. Hjemstad M. J., Evensen S.A., Kvaloy S.O. et al. The CARES-SF used for prospective assessment of health-related quality of life after stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2003; 12(8): 803–813.
16. Holdsworth M.T., Raisch D.W, Winter S.S. et al. Pain and distress from bone marrow aspirations and lumbar punctures. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 17–22.
17. Ivanova M.O., Ionova T.I., Kalyadina S.A. et al. Cancer-related symptom assessment in Russia: Validation and utility of the Russian M. D. Anderson Symptom Inventory. *J. Pain Symptoms Manag.* 2005; 30(5): 443–453.
18. McCorkle R., Young K. Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs.* 1978; 1: 373-8.
19. Sherman A. C., Simonton S., Latif U. et al. Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and Autologous stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(1): 12–20.
20. Sherman A.C., Simonton S., Latif U. et al. Psychosocial adjustment and quality of life among multiple myeloma patients undergoing evaluation for Autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33(9): 955–962.

---

### Контактная информация

Федоренко Денис Анатольевич,  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
e-mail: den\_f76@mail.ru



# ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

Федоренко Д.А.<sup>1</sup>, Мочкин Н.Е.<sup>1</sup>, Мельниченко В.Я.<sup>1</sup>, Никитина Т.П.<sup>2</sup>, Курбатова К.А.<sup>2</sup>, Ионова Т.И.<sup>2</sup>, Новик А.А.<sup>1</sup>

УДК: 612.013-021.4:616-006.441-089.819.843

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

## Резюме

В статье представлены результаты мониторинга параметров качества жизни у больных лимфомами в течение первого года после аутологичной трансплантации костного мозга / трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКМ/ТКСК) и в отдаленном периоде (более 1 года). У большинства пациентов был зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 19% больных через 12 месяцев после трансплантации и у 10% больных в отдаленном посттрансплантационном периоде. При этом данные клинического ответа на лечение и ответа, связанного с качеством жизни, совпадали не во всех случаях. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексного подхода к оценке эффективности лечения у данной категории пациентов и возможности использования информации об ответе на лечение, связанном с качеством жизни, для разработки индивидуальных программ поддерживающей терапии.

**Ключевые слова:** качество жизни, лимфомы, аутологичная трансплантация костного мозга/стволовых кроветворных клеток.

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS IN DIFFERENT TIME-POINTS AFTER BONE MARROW/ HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION.

Fedorenko D.A., Mochkin N.E., Melnichenko V.Y., Nikitina T.P., Kurbatova K.A., Ionova T.I., Novik A.A.

The goal of the study was to evaluate quality of life changes in patients with malignant lymphoma in different time points after hematopoietic stem cell transplantation. The vast majority of patients reported quality of life treatment response as improvement or stabilization after the BMT/HSCT. Only 19% of patients within 12 months and 10% of patients at follow-up experienced decrease in their quality of life. Tumor response and quality of life treatment response coincided not in all the cases. This fact emphasizes the importance of comprehensive assessment of the efficacy of BMT/HSCT in this patient's cohort. Quality of life monitoring in patients with malignant lymphomas at short-term and long-term post transplant periods provides clinicians with the unique information regarding the trajectory of changes in physical, psychological and social well-being at different terms after transplantation.

**Keywords:** quality of life, lymphomas, bone marrow/ hematopoietic stem cell transplantation

## Введение

В настоящее время высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией костного мозга (ТКМ) и трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) широко используется для лечения гематологических заболеваний. Ежегодно в мире выполняется более 50000 ТКМ и ТКСК, причем количество операций постоянно увеличивается.

ВХТ+ ТКМ/ТКСК – метод лечения, сопряженный с известными осложнениями, связанными как с побочными эффектами химиотерапии, так и с проблемами иммунологической несовместимости при аллогенной ТКМ. Осложнения наблюдаются в раннем и в позднем периоде после трансплантации, и, как правило, сопровождаются существенными нарушениями в физической и психосоциальной сферах жизнедеятельности больного [4,5,8,15].

Систематизируя завершённые к настоящему времени исследования качества жизни больных после трансплантации, можно выделить два основных направления. Первое направление посвящено изучению качества жизни больных в отдаленные сроки после ТКМ/ТКСК и определению того, насколько излечение болезни эквивалентно полному восстановлению физического,

психического и социального функционирования больных. С этой целью проводилась сравнительная оценка качества жизни больных в отдаленные сроки после трансплантации с соответствующими показателями качества жизни здоровых [13,14,17]. Однако эти исследования в основном являлись ретроспективными и одномоментными («поперечными»), что не позволяло определить, в какие сроки и каким образом происходило восстановление ключевых функций больных. Другое направление исследований касается изучения качества жизни в динамике у больных в раннем посттрансплантационном периоде [6,7,11]. Комплексный мониторинг параметров качества жизни у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ТКМ/ТКСК с учетом возникающих осложнений и эффективности их лечения не проводился.

В 2006 году в клинике гематологии им. А.А. Максимова ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» инициировано исследование «Показатели качества жизни и спектр симптомов у больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК». В данной статье представлены результаты мониторинга параметров качества жизни у больных лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК.

**Пациенты и методы****Общая социально-демографическая и клиническая характеристика больных**

В исследование были включены 93 пациента со злокачественными лимфомами: неходжкинские лимфомы – 33 пациента, лимфома Ходжкина – 60 пациентов.

Критерии включения больных в исследование были следующие:

1. Возраст 18 лет и старше
2. Диагнозы:
  - Неходжкинские лимфомы
  - Лимфома Ходжкина
3. Согласие больного на участие в исследовании
4. Способность больного заполнить опросники
5. Отсутствие психических заболеваний
6. Отсутствие ВИЧ-инфекции.

Всем пациентам выполнена ВХТ с последующей аутологичной ТКСК в клинике гематологии им. А.А. Максимова ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России в период с ноября 2006 по декабрь 2011 года.

Возраст обследованных колебался от 19 до 62 лет (средний возраст 34 года). Мужчины составили 48% (n=45) и женщины 52% (n=48). За период наблюдения зафиксировано 16 летальных исходов.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Для получения демографических и клинических данных на каждого больного заполнялась клиническая карта, которая содержала информацию о заболевании, лечении, общесоматическом статусе согласно критериям ВОЗ.

Обследование качества жизни проводили в следующие сроки: Т-скрининг - перед проведением ВХТ с аутологичной ТКСК, Т1 – через 90 дней после трансплантации, Т2 – через 180 дней трансплантации, Т3 – через 360 дней трансплантации и Т4 – в отдаленные сроки более чем через 360 дней после трансплантации. Выбор точек Т1 и Т2 обусловлен их соответствием раннему посттрансплантационному периоду, на который приходится большинство осложнений данного вида лечения. Обследование в сроки Т3 и Т4 позволило оценить отдаленные результаты лечения.

**Характеристика инструментов исследования**

Для оценки качества жизни был использован общий опросник оценки качества жизни SF-36, который может применяться как у здоровых людей, так и у больных хроническими заболеваниями, в том числе и у больных лимфомами [9]. Опросник разработан корпорацией RAND как часть многолетнего крупномасштабного проекта Medical Outcomes Study.

Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое

**Табл. 1.** Клиническая характеристика больных (n=93)

Характеристика		% от общего количества больных	Количественная характеристика
Нозологическая форма	Лимфома Ходжкина	64,5	60
	Неходжкинские лимфомы	35,5	33
Общесоматический статус ECOG	«хороший» ОС (0-1)	81,0	75
	«плохой» ОС (2-4)	19,0	18
В – симптомы до ТКСК	Есть	8,0	7
	Нет	92,0	86
Стадия (лимфомы)	I	0,0	0
	II	37,6	35
	III	28,0	26
	IV	34,4	32
Лечение до ТКСК	Химиотерапия	100,0	93
	Лучевая терапия	47,0	44
	Биоимунная терапия	27,0	25
Эффект лечения до ТКСК	Полный ответ	27,0	25
	Частичный ответ	48,0	45
	Стабилизация	16,0	15
	Прогрессирование	9,0	8
Режим кондиционирования	BEAM-подобные	96,0	89
	Алкеран	3,0	3
	Другие	1,0	1
Эффект ТКСК в срок Д+90 (n=80)	Полный ответ	60,0	48
	Частичный ответ	23,8	19
	Стабилизация	3,7	3
	Прогрессирование	12,5	10
Эффект ТКСК в срок Д+180 (n=67)	Полный ответ	61,2	41
	Частичный ответ	16,4	11
	Стабилизация	1,5	1
	Прогрессирование	20,9	14
Эффект ТКСК в срок Д+360 (n=48)	Полный ответ	64,6	31
	Частичный ответ	12,5	6
	Стабилизация	2,1	1
	Прогрессирование	20,8	10
Эффект ТКСК в отдаленные сроки (>1 года) (n=44)	Полный ответ	68,2	30
	Частичный ответ	9,1	4
	Стабилизация	4,5	2
	Прогрессирование	18,2	8

физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), психическое здоровье (ПЗ). Количество вопросов в каждой из шкал опросника варьирует от 2 до 10, на каждый вопрос предлагаются различные варианты ответов. Количество возможных ответов варьирует от 2 до 6. Ответы на вопросы представлены в виде шкал Ликерта. После проведения шкалирования результаты исследования выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяли в зависимости от динамики значения интегрального показателя (ИП) качества жизни до и после трансплантации. ИП качества жизни рассчитывали методом интегральных профилей на основании шкал опросника SF-36 [1]. Степени снижения ИП качества жизни определяли для каждого больного на основании сравнения ИП качества жизни с популяционной нормой (нИП).

В зависимости от изменения ИП качества жизни после ТКМ/ТКСК выделяли три типа ответа на лечение, связанного с качеством жизни:

- улучшение — уменьшение степени снижения ИП качества жизни;
- стабилизация — отсутствие изменений степени снижения ИП качества жизни;
- ухудшение — увеличение степени снижения ИП качества жизни.

#### *Методы статистической обработки результатов*

Для характеристики распределения проведен анализ данных с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Категориальные данные представлены в виде процентных долей.

Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. При сравнении двух групп в случае связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента и/или его непараметрический аналог – критерий Вилкоксона, в случае несвязанных выборок – непарный t-критерий Стьюдента и/или его непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости различий показателей при количестве сравниваемых групп больше двух проводилась при помощи дисперсионного анализа повторных измерений и/или рангового критерия Фридмана для повторных измерений с последующим использованием критериев posthoc.

Кроме этого значимость различий показателей определяли на основании величины эффекта (effect size, ES). Величина эффекта характеризует наличие или отсутствие клинической значимости различий показателей. Величина эффекта – стандартизованная разность между двумя средними исследуемых показателей. Используют следующие градации величины эффекта: 0 – <0,2 – нет эффекта; 0,2 – <0,5 – малый эффект; 0,5 – <0,8 – средний эффект; ≥0,8 – большой эффект. В данном исследовании «-» означает улучшение, «+» – ухудшение.

Все тесты являлись двусторонними; различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ ; статистическая мощность критериев составляла не менее 0,80.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения: SPSS 13.0.

## Результаты и обсуждение

### *Характеристика параметров качества жизни в разные сроки после ВХТ+ТКСК*

Профили качества жизни больных лимфомами до и в разные сроки после трансплантации по данным общего опросника качества жизни SF-36 представлены на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что через три месяца после трансплантации по большинству шкал произошло некоторое ухудшение параметров качества жизни, за исключением показателей по шкалам социального функционирования, психического здоровья и общего здоровья. При этом ухудшение по шкале физического функционирования соответствует «малому» эффекту ( $ES=0,31$ ). Через шесть месяцев после трансплантации показатели по большинству шкал качества жизни сходны с таковыми до ТКСК, за исключением показателей по шкале социального функционирования. По данной шкале зафиксировано улучшение – величина изменения соответствует «малому» эффекту ( $ES=0,34$ ).

Статистически значимые различия зарегистрированы через 1 год после трансплантации. Существенные улучшения обнаружены по шкалам физическое функционирование (Т-скрининг – 65,7, Д+360 – 79,0,  $P=0,001$ ), ролевое физическое функционирование (Т-скрининг – 42,2, Д+360 – 60,3,  $P=0,04$ ), социальное функционирование (Т-скрининг – 61,6, Д+360 – 78,4,  $P=0,03$ ), психическое здоровье (Т-скрининг – 58,5, Д+360 – 72,3,  $P=0,001$ ). Также произошло значимое улучшение ИП качества жизни (Т-скрининг – 0,36, Д+360 – 0,50,  $P=0,008$ ). В отдаленные сроки после трансплантации статистически значимые различия по сравнению с предтрансплантационными показателями выявлены для шкал физическое функционирование (Т-скрининг – 62,9, Д>1 года – 74,8,  $P=0,005$ ), ролевое физическое функционирование (Т-скрининг – 40,2, Д>1 года – 75,0,  $P=0,0006$ ), общее здоровье (Т-скрининг – 55,3, Д>1 года – 63,6,  $P=0,02$ ), жизнеспособность (Т-скрининг – 53,8, Д>1 года – 67,3,  $P=0,002$ ), социальное функционирование (Т-скрининг – 60,7, Д>1 года – 84,8,  $P=0,003$ ), психическое здоровье (Т-скрининг – 56,6, Д>1 года – 72,4,  $P<0,0001$ ) и ИП качества жизни (Т-скрининг – 0,35, Д>1 года – 0,56,  $P=0,001$ ).

Анализ динамики показателей качества жизни в течение длительного срока после трансплантации проведен в группе пациентов ( $n=19$ ), прошедших обследование во всех точках исследования. Профили качества жизни в данной группе пациентов представлены на рисунке 2.

При анализе динамики показателей качества жизни пациентов по шкалам опросника SF-36 получены следующие результаты. По сравнению с показателями в точке обследования Т-скрининг выявлены следующие статистически значимые изменения: улучшение по шкале психическое здоровье в срок Д+180, по шкалам физическое функционирование и психическое здоровье в срок Д+360,

Федоренко Д.А., Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Никитина Т.П., Курбатова К.А., Ионова Т.И., Новик А.А.  
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ  
В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

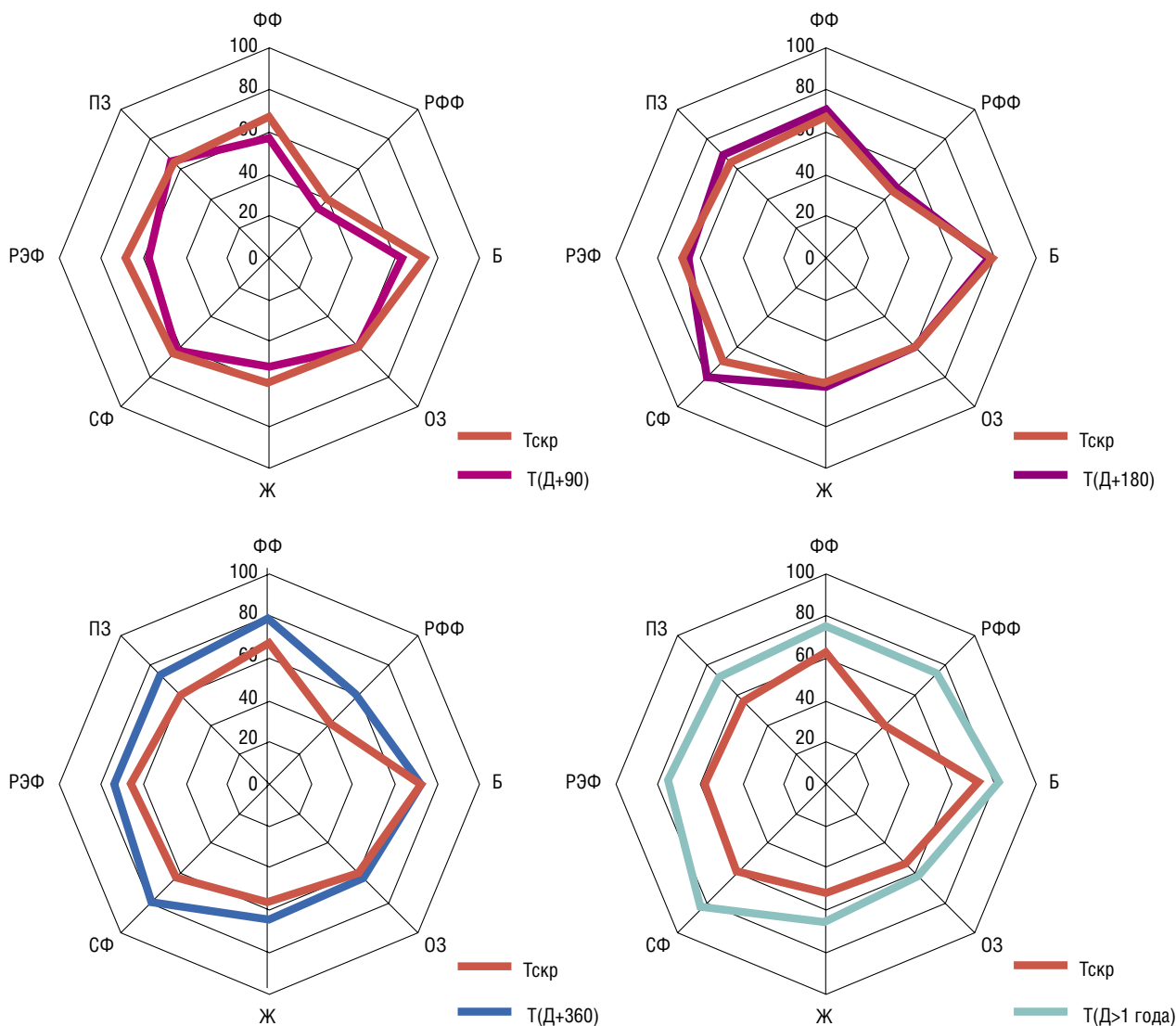


Рис. 1 (а–г). Профили качества жизни больных лимфомами до и в разные сроки после ТКСК (опросник SF-36)

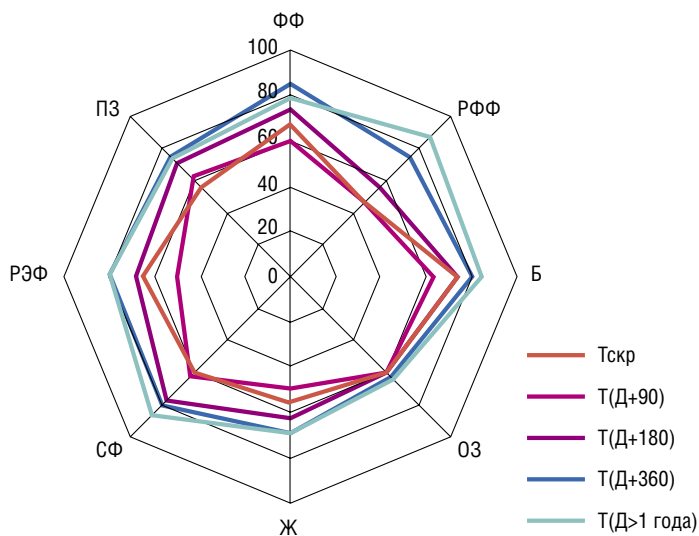


Рис. 2. Профили показателей качества жизни больных лимфомами в разные сроки после трансплантации (n=19)

по шкалам ролевое физическое функционирование, социальное функционирование и психическое здоровье в отдаленные сроки (>1 года). По сравнению с показателями в срок Д+90 статистически значимые изменения по шкалам физическое функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье выявлены в срок Д+360 и по шкалам ролевое физическое функционирование в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК.

Таким образом, параметры качества жизни больных злокачественными лимфомами в раннем посттрансплантационном периоде (Д+90 и Д+180) незначительно отличаются от соответствующих значений до трансплантации. Улучшение параметров качества жизни происходит через 1 год после ВХТ+ТКСК с дальнейшим улучшением в отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК. Полученные данные соответствуют результатам других исследований, посвя-

ценных оценке качества жизни больных в различные сроки после ТКМ/ТКСК [2,3,5,10,12,14,16].

**Характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, у больных лимфомами после трансплантации**

Через 3 месяца после ВХТ+ТКСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 13 (25%) больных и стабилизации – у 14 (26%) больных. Ухудшение отмечено у 18 (34%) больных. При этом в группе пациентов, у которых была зафиксирована стабилизация, 3 пациента характеризовались критическим значением ИП качества жизни. Следует отметить, что среди пациентов с летальным исходом на данном сроке наблюдения, критического снижения ИП качества жизни зафиксировано не было.

Через 6 месяцев после ВХТ+ТКСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 15 (37%) больных и стабилизации – у 12 (29%) больных. Ухудшение отмечено у 10 (24%) больных.

Через 12 месяцев после ВХТ+ТКСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 15 (48%) больных и стабилизации – у 8 (26%) больных. Ухудшение отмечено у 6 (19%) больных.

В отдаленные сроки после трансплантации (более 1 года) зарегистрированы следующие характеристики ответа на лечение, связанного с качеством жизни: улучшение – 16 (52%) больных, стабилизация – 10 (32%), ухудшение – 3 (10%) больных. При этом в группе пациентов, у которых была зафиксирована стабилизация, один пациент характеризовался критическим значением ИП качества жизни. Среди пациентов с летальным исходом на данном сроке наблюдения критического снижения ИП качества жизни зафиксировано не было.

Следует отметить, что клинический ответ на лечение не всегда совпадал с ответом на лечение, связанным с качеством жизни. Некоторые пациенты, при наличии противоопухолевого ответа характеризовались ухудшением качества жизни, что могло свидетельствовать о неэффективной поддерживающей терапии. Также не у всех пациентов, имеющих прогрессирование заболевания, отмечалось ухудшение качества жизни, что может указывать на эффективную поддерживающую терапию, проводимую у данных больных.

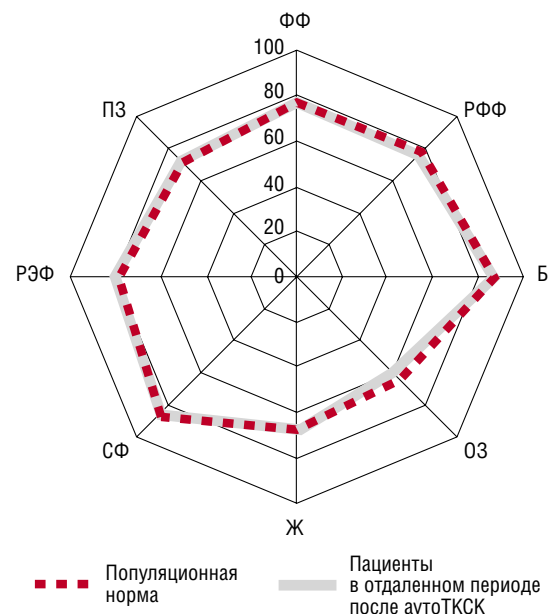
**Показатели качества жизни у больных лимфомами в зависимости от клинического ответа на трансплантацию**

В анализ включены 45 пациентов, заполнивших опросники в сроки Д+90. В зависимости от клинического ответа пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – с наличием противоопухолевого ответа (полный ответ + частичный ответ), n=38; 2-я группа – с отсутствием противоопухолевого ответа (стабилизация + прогрессирование), n=7.

Анализ качества жизни показал, что показатели в 1-й группе были выше по всем шкалам опросника по сравнению с показателями 2-й группы. Статистический анализ не проводили ввиду малого количества больных во 2-ой группе.

Далее проведен анализ показателей качества жизни у больных, имеющих полную ремиссию заболевания в отдаленном периоде после трансплантации. В анализ включена группа пациентов из 24 человек, заполнивших опросник SF-36 в отдаленные сроки после трансплантации (более 1 года). Средний срок наблюдения составил 21,8 месяца (диапазон – 15-53 мес.).

На рисунке 3 представлены профили качества жизни в группе больных лимфомами в отдаленном периоде в сравнении с показателями, соответствующими популяционной норме. При сравнении показателей качества жизни пациентов с показателями популяционной нормы статистически значимых различий не выявлено.



**Рис. 3.** Профили качества жизни больных с лимфомами в отдаленном периоде и в группе респондентов, соответствующих популяционной норме (опросник SF-36)

Таким образом, показатели качества жизни у больных лимфомами, имеющих полную ремиссию заболевания в отдаленном периоде после трансплантации, не отличаются от показателей в группе респондентов, соответствующих популяционной норме.

**Заключение**

В результате проведенного анализа изучены закономерности изменения качества жизни больных злокачественными лимфомами в разные сроки после ВХТ+ТКСК. Показано, что сроки обследования Д+90 и Д+180 являются информативными для изучения качества жизни

больных в ранние сроки после трансплантации. При этом обязательной является оценка качества жизни больных в предтрансплантационном периоде. В ранние сроки после ТКМ/ТКСК (через 3 и 6 мес.) показатели качества жизни у больных лимфомами незначительно отличаются от соответствующих значений до трансплантации.

В отдаленные сроки после ВХТ+ТКСК имело место улучшение параметров качества жизни. Через 1 год после ВХТ+ТКСК происходило увеличение значений показателей качества жизни по шкалам социального функционирования, физического функционирования, ролевого физического функционирования, социального функционирования, психического здоровья. Таким образом, срок обследования Д+360 является критическим в свете анализа восстановления параметров качества жизни, что может быть использовано при планировании программ динамического мониторинга и посттрансплантационных программ реабилитации пациентов. У больных лимфомами, имеющих полную ремиссию заболевания, в отдаленном периоде после трансплантации показатели качества жизни не отличались от показателей, соответствующих популяционной норме.

В рамках исследования изучена характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, у пациентов с лимфомами после ВХТ+ТКСК. У большинства пациентов был зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 19% больных через 12 месяцев после трансплантации и у 10% больных в отдаленном посттрансплантационном периоде. При этом данные клинического ответа на лечение и ответа, связанного с качеством жизни, совпадали не во всех случаях. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексного подхода к оценке эффективности лечения у данной категории пациентов и возможности использования информации об ответе на лечение, связанном с качеством жизни, для разработки индивидуальных программ поддерживающей терапии.

#### Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. Учеб. пособие под ред. Ю. Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Афанасьев Б.В. и др. Результаты аутологичной трансплантации костного мозга/стволовых кроветворных клеток у больных гемобластозами: клиническая эффективность и показатели качества жизни. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2011; 17–18: 22–32.
3. Новик А.А., Ионова Т.И., Федоренко Д.А. и др. Мониторинг симптомов у больных гемобластозами в ранние и отдаленные сроки после аутологичной трансплантации костного мозга/стволовых кроветворных клеток. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2011; 17–18: 33–41.
4. Andrykowski M.A., Bruehl S., Brady M.J. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: A prospective study. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15: 837–844.
5. Andrykowski M.A., Bishop M.M., Hahn E.A., Cella D.F. et al. Long-Term health-related quality of life, growth and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol. 23, № 3: 599–608.
6. Chao N.J., Tierney D.K., Bloom J.R. et al. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 1992; 80:825–830.
7. Cohen M. Z., Mendoza T., Neumann J., Gning I., Aleman A., Giralt S., Cleeland C. Longitudinal assessment of symptoms and quality of life: Differences by ablative and nonablative blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, № 15S: 6630.
8. Deeg H.J. Delayed complication after bone marrow transplantation, in Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone Marrow Transplant*, Boston, MA, Blackwell, 1994, 538–544.
9. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC (available at [www.rand.org](http://www.rand.org)).
10. Hacker E.D., Ferrans C.E. Quality of life immediately after peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer Nurs*. 2003; 26(4):312–322.
11. Hjermstad M.J., Kaasa S. Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation—a review of the literature. *Europ.J. Cancer*. 1995; 31 A: 163–173.
12. McQuellon R.P., Russel G.B., Rambo T.D. et al. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the "time trajectory" to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21:477–486.
13. Molassiotis A., Van der Akker O., Milligan D. et al. Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: Comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17: 249–258.
14. Neitzert C.S., Ritvo P., Dancy J. et al. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: A review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22: 409–422.
15. Sherman AC, Simonton S, Latif U, Plante TG, Anaisie EJ. Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1):12–20.
16. Wettergren L., Sprangers M., Bjorkholm M., Langius-Eklof A. Quality of life before and one year following stem cell transplantation using an individualized and a standardized instrument. *Psychooncology*. 2008; 17(4):338–346.
17. Wingard J. R. Quality of life following bone marrow transplantation. *Curr. Opin. Oncol.*, 1998, 10: 108–111.

#### Контактная информация

Федоренко Денис Анатольевич,  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
e-mail: den\_f76@mail.ru

## МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Бардаков В.Г.<sup>1</sup>, Апханова Т.В.<sup>2</sup>, Бадтиева В.А.<sup>2</sup>, Бронов О.Ю.<sup>1</sup>

УДК: 616.718-073.756.8

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии Минздрава России»

### Резюме

В статье проанализированы результаты мультиспиральной компьютерной томографии 20 больных лимфедемой нижних конечностей I–III клинических стадий. Целью настоящей работы явилось изучение данных компьютерной томографии больных лимфедемой нижних конечностей для определения закономерностей патологических изменений и их структуры в зависимости от формы и стадии заболевания. Установлено, что МСКТ при лимфедеме позволяет, с высокой степенью разрешения, визуализировать изменения подкожной жировой клетчатки и соединительнотканых образований в над- и субфасциальных пространствах конечностей. Прогрессирование заболевания сопровождается усилением фиброза и склероза кожи, подкожной жировой клетчатки, фасций и перимускулярного ложа. Для определения первичного или вторичного характера заболевания необходимо проведение комплексного обследования с проведением лимфосцинтиграфии и КТ регионарных лимфоузлов и области таза. Данные МСКТ представляет важную информацию для дифференциальной диагностики классической лимфедемы и различных комбинированных форм хронического лимфатического отека. Изменения подкожного пространства в виде «сотовой» структуры, утолщение кожи за счет ее фибросклероза, выявляемые при классической лимфедеме, не характерны для флеболимфедемы и липолимфедемы, что важно для установления причины лимфатического отека и определения тактики ведения больного.

**Ключевые слова:** мультиспиральная компьютерная томография, лимфедемы нижних конечностей, флеболимфедема, липолимфедема.

### MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF LYMPHEDEMA OF LOWER EXTREMITIES

Bardakov V.G., Apkhanova T.V., Badtieva V.A., Bronov O.Yu.

The paper analyzes the results of Multislice Computed Tomography in 20 patients with lower extremities lymphedema of I–III clinical stages. The objective is to study the CT scans of patients with lymphedema of the lower extremities with certain patterns of pathological changes and their structure depending on the form and stage of disease. Found that MSCT allows for lymphedema, high resolution, to visualize changes in subcutaneous fat and connective tissue formations in the supra- and subfascial space of the limbs. Disease progression was accompanied by increased fibrosis and sclerosis of the skin, subcutaneous fat, fascia and perimuscular bed. To determine the primary or secondary nature of the disease is necessary to conduct a comprehensive survey of holding lymphoscintigraphy and CT of regional lymph nodes and pelvis. MSCT data provides important information for differential diagnosis of lymphedema and the classic combination of various forms of chronic lymphatic edema. Changes in the subcutaneous space in the form of "honeycomb" structure, observed in the classical lymphedema, are not typical for flebolymphedema and lipolymphedema and that it was important to establish the cause lymph edema and to determine the tactics of the patient's treatment. CT as the method can be used to diagnose obstructive lymphedema, demonstrating the presence or absence of changes in the pelvis, which may cause lymphatic obstruction.

**Keywords:** multispiral computed tomography, lower extremity lymphedema, flebolymphedema, lipolymphedema.

Классическая лимфедема нижних конечностей – это хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное лимфатической недостаточностью с низким выбросом, при которой нормальная лимфатическая нагрузка превышает сниженную транспортную емкость измененных лимфатических сосудов. По происхождению выделяют первичную и вторичную лимфедему. Причиной первичного варианта заболевания являются генетически обусловленные дефекты лимфатической системы вследствие дисплазии лимфатических сосудов или узлов. К вторичному поражению приводят нарушение целостности или удаление лимфатических сосудов и узлов – после травм, воспалительных заболеваний (лимфаденитов, лимфангитов), оперативных вмешательств с проведением радикальной лимфаденэктомии регионарных лимфатических узлов или лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований [12]. В последнее время в практической работе все чаще встречаются комбинированные формы лимфедемы (флеболимфедема, липолимфедема, комбинированные ангиодисплазии, лимфедема на фоне ревматоидного артрита и др.), которые возникают при сочетании поражения лимфатических сосудов с какой-либо патологией,

увеличивающей жидкостную и белковую нагрузку на измененные лимфатические пути.

От постановки правильного и точного диагноза лимфедемы с установлением стадии и формы заболевания зависит выбор адекватной тактики и схемы лечения. Поэтому дифференциальная диагностика первичной и вторичной форм лимфедемы остается актуальной проблемой лимфологии. Несмотря на развитие новых методов визуализации, диагностика расстройств периферического лимфатического транспорта до сих пор основана в основном на клинических исследованиях (жалобы, анамнез, характерные изменения при осмотре, линейный и объемные измерения конечностей). Между тем, в развитых странах ежегодно растет число пациентов с вторичной лимфедемой, обусловленной диссекцией, облучением или метастазированием в регионарные лимфатические узлы рака различной локализации. В странах третьего мира частой причиной лимфедемы по-прежнему являются филяриоз или инфекции [14]. Прежде чем начать лечение, которое скорее всего будет пожизненным и может оказаться неэффективными или даже вредным, если диагноз лимфедема является неполным или неправильным, даже при относительно «простых» ситуациях,

необходимо подтверждение диагноза лимфедемы с точным определением анатомо-физиологических изменений лимфатических сосудов, узлов и мягких тканей пораженной конечности [7].

Согласно рекомендациям Международного общества лимфологов (2009), алгоритм диагностики лимфедемы включает следующие ступени [12]:

1. Установление отека конечности (физикальное исследование и анамнез);
2. Исключение всех других причин отека, кроме лимфатического (тромбоз глубоких вен, варикозная болезнь, сердечная недостаточность, нефротический синдром, предменструальный синдром, опухоли, инфекции, прием гипотензивных препаратов);
3. Определение первичного или вторичного генеза лимфедемы.

Дифференциальный диагноз первичного генеза лимфедемы всегда был связан с проблемами визуализации лимфатической системы [7]. На смену прямой контрастной лимфографии с применением липиодола, являвшейся обязательным методом диагностики до 80-х годов XX века, пришла изотопная лимфосцинтиграфия. Прямая лимфография в настоящее время практически повсеместно не используется из-за высокой инвазивности (требует хирургического вмешательства) и высокого риска осложнений (инфицирование, повреждение эндотелия лимфатических сосудов жирорастворимыми контрастными препаратами, анафилактические реакции) [13]. Лимфосцинтиграфия (ЛСГ) позволяет выявить функциональные нарушения в лимфатической системе, визуализировать лимфоток без катетеризации лимфатических сосудов, что устраняет риск дополнительного их повреждения. Лимфосцинтиграфия дает возможность получить не только качественные (четкое контрастирование лимфатических сосудов и узлов), но и количественные данные о транспорте лимфы. С помощью ЛСГ возможно диагностировать латентную стадию лимфедемы. При проведении ЛСГ оценивается клиренс радиофармпрепарата (РФП), скорость попадания РФП в лимфатические узлы, а также количество поглощенного ими РФП. За счет минимальной инвазивности, изотопная лимфография (ЛСГ) – в настоящее время является одним из основных методов визуализации при лимфедеме [11, 12].

И все же ЛСГ является инвазивной методикой, так как связана с весьма болезненным внутривенным введением радиоизотопных меченных коллоидов (Технеция 99) в 1-й межпальцевой промежуток стоп пораженной и здоровой конечностей.

Действительно неинвазивным методом диагностики, позволяющим визуализировать патологические изменения мягких тканей и лимфатических узлов при лимфедеме с высокой точностью, в настоящее время является высокотехнологичный метод компьютерной томографии (КТ) [4, 7].

В опубликованных ранее российских исследованиях, посвященных применению КТ для диагностики лимфе-

демы нижних конечностей, были исследованы лишь изменения толщины кожи, подкожно-жировой клетчатки, описаны проявления фиброза при разных клинических стадиях. [1, 3, 5, 6]. КТ применялась также для оценки качественных и количественных изменений в тканях конечностей больных лимфедемой после хирургического лечения [1, 4].

Российских исследований, посвященных применению МСКТ для дифференциальной диагностики периферической лимфедемы, в том числе комбинированных форм лимфатических отеков, мы не встретили.

Между тем, по данным зарубежных исследователей, компьютерная томография (КТ) позволяет отличить лимфедему от отеков другой этиологии, а в некоторых случаях установить причину лимфатических отеков [8, 10, 13].

Создание в 1989 г. спиральной технологии и на рубеже веков многосрезовой методики (16, 64- МСКТ) принципиально изменило диагностические подходы ко многим заболеваниям [2, 9].

Спиральная томография дает возможность непрерывно сканировать тело пациента во время постоянного линейного движения стола (спиралевидное движение веерообразного луча через тело пациента) и исследовать одну анатомическую область за один период задержки дыхания с получением тонких соприкасающихся срезов, при этом практически полностью исключаются пропуски небольших патологических объектов. В настоящее время стандартом КТ является обследование с помощью многосрезового томографа с возможностью получения до 64 срезов с временным разрешением 0,1–0,5 сек. (минимально доступная длительность одного оборота рентгеновской трубки составляет 0,3 сек.). Длительность томографии всего тела с толщиной среза менее 1 мм составляет около 10–15 секунд, а результатом исследования являются от нескольких сотен до нескольких тысяч изображений.

Преимущества МСКТ по сравнению с другими диагностическими методами очевидны, что определяет высокую клиническую значимость метода.

Преимущества МСКТ:

- высокое пространственное разрешение;
- быстрота обследования;
- возможность 3-мерной и многоплоскостной реконструкции изображений;
- низкая оператор-зависимость метода;
- возможность стандартизации исследования;
- возможность визуализации измененных регионарных лимфоузлов и других висцеральных причин лимфатической обструкции (метастазы, лимфомы, лимфоцеле).

Современная МСКТ является практически безопасным методом диагностики, приемлемым для большинства пациентов. Относительными противопоказаниями для КТ-исследования могут быть беременность и непереносимость контрастных препаратов. Несмотря на



высокую стоимость, присущие МСКТ оптимальное соотношение стоимость/эффективность, высокая клиническая значимость и неинвазивность определяют продолжающееся развитие и распространение метода.

Целью настоящей работы явилось изучение данных компьютерной томографии больных лимфедемой нижних конечностей для определения закономерностей патологических изменений и их структуры в зависимости от формы и стадии заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов с лимфедемой нижних конечностей I–III стадий (по классификации Савченко Т.В., Покровского А.В., 2004). Из них 17 женщин и 3 мужчин, в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст – 43 года).

Длительность заболевания составляла от 2 до 48 лет. Двухстороннее поражение конечностей наблюдалось у 8 из них. Первичной лимфедемой страдало 8 больных, вторичной – 12 пациентов (4 с флеболимфедемой, 2 с посттравматической лимфедемой, 2 с лимфедемой на фоне лимфаденита паховых лимфатических узлов, 3 с липолимфедемой и 1 с выраженной двухсторонней лимфедемой после тотальной гистерэктомии с последующей лучевой терапией по поводу рака тела матки). Клинический диагноз первичной лимфедемы был подтвержден методом лимфосцинтиграфии у всех 8 пациентов. 4 больных лечились хирургически (у 2 были выполнены реконструктивные операции на глубоких и перфорантных венах, у 1 пациентки – лимфовенозные анастомозы и в одном случае произведена односторонняя липодермофасциэктомия). Результаты хирургического лечения у всех больных не принесли желаемого эффекта, а у 2 пациентов способствовали быстрому прогрессированию заболевания.

МСКТ проводилась на базе рентгенологического отделения отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» на современном 64-спиральном компьютерном томографе «PHILIPS BRILLIANCE 64», толщина срезов – 3 мм, позволяющем получать мультиспиральные срезы очень высокого разрешения с очень высокой скоростью, что значительно снижало лучевую нагрузку.

### Результаты

Результаты проведенного анализа представлены в таблице.

При анализе представленных в таблице данных, во всех случаях у пациентов с лимфедемой (вне зависимости от этиологии) было выявлено утолщение кожи, более выраженное при III стадии (до 4–5 мм). Толщина кожи составила в среднем  $3,0 \pm 0,36$  мм (при норме  $1,0 \pm 0,10$  мм)  $p < 0,01$  (Рис. 1).

Увеличение толщины подкожного пространства наблюдалось также во всех случаях, более выраженное при III–IV стадиях, в среднем до  $26,9 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ ). В 13 из 20 случаев отмечались характерные изменения подкожной ткани в виде «сотовой» структуры, образованные

КТ-признаки дифференциальной диагностики лимфедемы

КТ-признак	Лимфедема I–II стадии	Лимфедема III стадии	Флебо-лимфедема	Липо-лимфедема
утолщение кожи	умеренное (до $2,0 \pm 0,36$ )	Значительное (до $3,4 \pm 0,47$ )	нет	нет
утолщение подкожно-жирового слоя	Умеренное (до $18,0 \pm 1,36$ )	Значительное (до $26,9 \pm 3,2$ )	Умеренное	Значительное
Плотность жировой клетчатки, HU	$-85 \pm 3,6$	$-47 \pm 5,3$	$-65,1 \pm 8,4$	$-102,2 \pm 0,8$
«Сотовая» структура подкожно-жировой клетчатки	Умеренно выраженная	Значительно выраженная	нет	нет
Утолщение фасций	нет	Умеренное или значительное	нет	нет
Расширение подкожных вен	нет	нет	Расширены подкожные вены	нет
Распространенный фиброз	Незначительно умеренно выраженный	Значительно выраженный	нет	нет

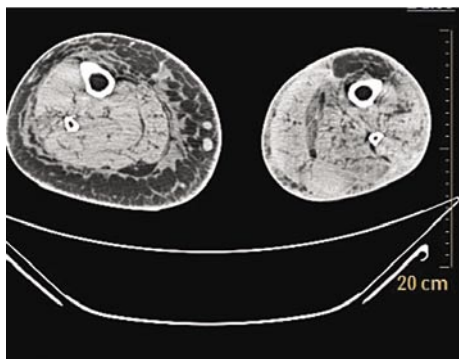
разрастанием фиброзных волокон, ориентированных на срезах в виде параллельной и поперечной исчерченности (Рис. 2).

Причем, характерная «сотовая» структура была более выраженной при II–III стадиях заболевания. У больного с III–IV стадией вторичной лимфедемы выявлено резкое усиление плотности (D) подкожных тканей до (минус)  $-7,0$  ( $-3,0$ ) HU, за счет выраженного фибросклероза подкожно-жировой клетчатки, фасций и перимускулярного ложа (Рис. 3, 4).

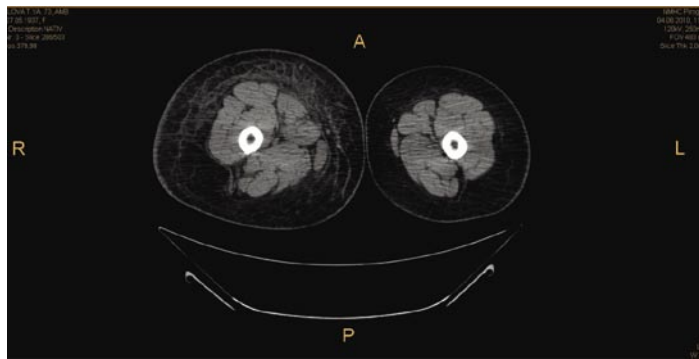
Расширения субфасциального пространства у больных лимфедемой не отмечалось. При КТ-анализе субфасциального пространства (в том числе мышечного компонента) не выявлено увеличения или отека скелетных мышц, что совпадает с данными других исследователей, и подтверждает, что при лимфедеме в первую очередь наблюдаются патологические фиброзно-склеротические изменения кожи и подкожной клетчатки.

КТ у больных с флеболимфедемой показала расширение подкожного пространства, субфасциального пространства, расширение подкожных вен в исследуемой области и утолщение кожи у всех 3 пациентов, характерное изменение подкожного пространства в виде «сотовой» структуры было выявлено лишь у 1 из 3 пациентов. Плотность подкожного пространства (D), составила  $-65,1 \pm 8,4$  HU, что соответствует по шкале Хаунсфильда усредненной плотности жира и жидкости с высоким содержанием белка (плотность жидкости от  $-20$  до  $+25$  HU) (Рис. 5).

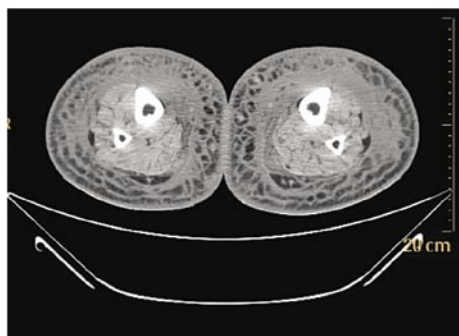
КТ при липолимфедеме выявила расширение подкожного пространства, за счет разрастания жировой ткани, но при этом не отмечалось утолщения кожи и



**Рис. 1.** КТ-изображение Больной первичной лимфедемой нижних конечностей III стадии. Определяется выраженное утолщение кожи, подкожного пространства, «сотовая» структура подкожно-жирового пространства



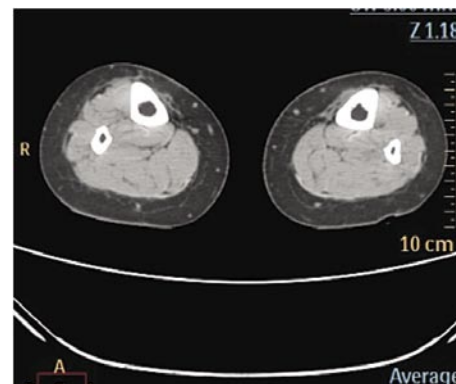
**Рис. 2.** КТ-изображение Больной вторичной лимфедемой II стадии. Справа определяется утолщение кожи, подкожного пространства, «сотовая» структура подкожно-жировой клетчатки. Мышечный компонент не изменен



**Рис. 3.** КТ-изображение больного с III стадией вторичной лимфедемы. Определяется выраженное утолщение кожи, подкожного пространства, выраженный фиброз кожи, подкожно-жировой ткани, фасций



**Рис. 4.** Фронтальная КТ реконструкция больного с III стадией вторичной лимфедемы



**Рис. 5.** КТ-изображение больной с флеболифедемой. Кожа не утолщена, увеличено подкожное пространство, отсутствует «сотовая» структура. Определяются расширенные подкожные вены

расширения субфасциального пространства. Плотность подкожного пространства (D), измеренная по шкале Хаунсфильда, составила  $-102,2 \pm 0,85$  HU, что соответствует плотности жировой ткани ( $-100$  HU) и обусловлено разрастанием подкожно-жировой клетчатки (Рис. 6, 7).

### Заключение

С помощью МСКТ при лимфедеме возможна четкая, с высокой степенью разрешения, визуализация изменений подкожной жировой клетчатки и соединительнотканых образований в над- и субфасциальных пространствах конечностей. Выраженность КТ симптомов лимфедемы пропорциональна стадии заболевания. Прогрессирование заболевания сопровождается усилением фиброза и склероза кожи, подкожной жировой клетчатки, фасций и перимускулярного ложа. Однако, КТ-признаки лимфедемы не позволяют выявить ее генез. Для определения первичного или вторичного характера заболевания необходимо проведение комплексного обследования с

проведением лимфосцинтиграфии и КТ регионарных лимфоузлов и области таза.

Данные МСКТ представляет важную информацию для дифференциальной диагностики классической лимфедемы и различных комбинированных форм хронического лимфатического отека. Изменения подкожного пространства в виде «сотовой» структуры, утолщение кожи за счет ее фибросклероза, выявляемые при классической лимфедеме, не характерны для флеболимфедемы и липолимфедемы, что важно для установления причины лимфатического отека и определения тактики ведения больного.

Метод КТ может также применяться для диагностики обструктивной лимфедемы, демонстрируя наличие или отсутствие изменений в малом тазу, которые могут быть причиной лимфатической обструкции.

Таким образом, метод МСКТ, как относительно доступный и неинвазивный, необходим для дополнительной визуализации анатомо-физиологических изменений



Рис. 6. Фото больной с липолимфедемой

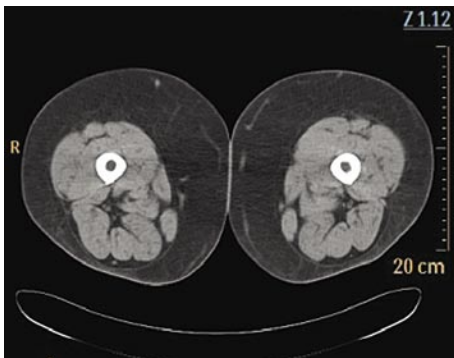


Рис. 7. КТ этой же больной с липолимфедемой. Определяется резкое утолщение подкожно-жирового пространства за счет разрастания жировой ткани. Утолщения кожи не определяется. «Сотовая» структура подкожного пространства отсутствует

при лимфедеме для установления более точного клинического диагноза (с определением формы и стадии) и определения дальнейшей тактики комплексного лечения.

#### Литература

1. Жданова О.А. Магнитно-резонансотомографическая диагностика лимфедемы нижних конечностей. / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. – 25 с.
2. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография – перспективы развития в третьем тысячелетии. // Медицинская визуализация, апрель-июнь 1998. – С. 24–26.
3. Кармазановский Г.Г., Савченко Т.В. Компьютерно-томографическая симптоматика лимфедемы нижних конечностей. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1991, № 6. – С. 42–50.
4. Кармазановский Г.Г., Савченко Т.В. Оценка результатов хирургического лечения лимфедемы по данным компьютерной томографии. // Хирургия. – 1996, № 2. – С. 71–73.
5. Поташов Л.В., Бубнова Н.А. и др. Хирургическая лимфология. СПб: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2000. – С. 7–75.
6. Фионик О.В., Семенов А.Ю., Бубнова Н.А., Петров С.В. Патогенетические принципы диагностики и лечения лимфедемы нижних конечностей. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер.11, 2006, вып. 3. – С. 68–72.
7. Charles L. Witte, Marlys H. Witte, Evan C. Unger et al. Advances in Imaging of lymph Flow Disorders. // Radiographics, 20, 1697–1719. November 2000.
8. E.D. Monnin-Ddelhom, B.P. Gallix, C.Achard et al. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. Lymphology 35 (2002) 121–128.
9. Zonneveld F.W. Современное состояние и будущее компьютерной томографии. // Медицинская визуализация, январь-март 1999. – С. 44–56.
10. Hadjis N.S., Carr D.H., Banks Linda at all. The Role of CT in the Diagnosis of Primary Lymphedema of the lower Limb. AJR Am J Roentgenol.1985; 144: 361–364.
11. Robert J. Damsrta. Diagnostic and therapeutical aspects of lymphedema. / Rabe Medical Publishing, Bonn, Germany. – 2010. – P. 34–44.
12. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 42(2009).
13. The Diagnosis and Treatment of Secondary Lymphedema. Technology Assessment report by Department of Health and Human Services of USA, 28 May, 2010.
14. World Health Report 2002: Reducing Risk and Promoting Healthy Life. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

#### Контактная информация

Апханова Татьяна Валерьевна  
Тел.: +7 (903) 007-14-61  
e-mail: apkhanova@yandex.ru

# ХРОМАТОГРАФИЯ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И КИШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Бекбауов С.А.<sup>1</sup>, Липницкий Е.М.<sup>1</sup>, Котовский А.Е.<sup>1</sup>, Чжао А.В.<sup>2</sup>, Истратов В.Г.<sup>3</sup>

УДК: 616.34/.36-008.6-084:543.544/.51

<sup>1</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова<sup>2</sup> НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамент здравоохранения г. Москва, Россия<sup>3</sup> Институт Хирургии им. А.В. Вишневского

## Резюме

Проанализирован опыт диагностики и лечения печеночной и кишечной дисфункции при механической желтухе. У 120 больных с помощью хроматографии и масс-спектрометрии изучена роль токсических кишечных метаболитов, активаторов кооперативной чувствительности и метаболитов билирубина в патогенезе печеночно-кишечной дисфункции и определены способы ее коррекции – одновременной дозированной декомпрессией желчных протоков в виде назобилиарного дренирования + энтеропротективной терапией рифаксимин и лактулозой.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, печеночно-кишечная дисфункция, токсические кишечные метаболиты, активаторы кооперативной чувствительности и метаболиты билирубина, назобилиарное дренирование, рифаксимин, лактулоза.

## CHROMATOGRAPHY AND MASS SPECTROMETRY IN THE DIAGNOSIS ALGORITHM HEPATIC AND INTESTINAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND WAYS OF ITS PREVENTION

Bekbauov S.A., Lipnitsky E.M., Kotovsky A.E., Zhao A.V., Istratov V.G.

In this paper, the authors analyzed the experience of diagnosis and treatment of hepatic and intestinal dysfunction in obstructive jaundice. In 120 patients with chromatography and mass spectrometry studied the role of intestinal toxic metabolites, activators, co-operative sensitivity and metabolites of bilirubin in the pathogenesis of hepatic and intestinal dysfunction, and identify ways of its correction – the simultaneous dosing decompression biliary drainage in the form nazobiliarnogo + enteroprotektivnoy rifaximin and lactulose therapy.

**Keywords:** obstructive jaundice, hepato-intestinal dysfunction, gastrointestinal toxic metabolites, activators and co-operative sensitivity of the metabolites of bilirubin, nazobiliarnoe drainage, rifaximin, lactulose.

## Введение

Малоинвазивные хирургические вмешательства на внепеченочных желчных путях способны разрешить многие задачи лечения больных обструктивной желтухой, однако до настоящего времени значительное число больных поступает с запущенной формой механической желтухи. В связи с этим остается острой проблема лечения печеночной дисфункции и эндотоксикоза [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16].

Основной причиной осложнений и летальных исходов у этой категории больных является прогрессирующая до и в послеоперационном периоде печеночная дисфункция [3, 4, 5, 7, 8, 13, 14].

Среди механизмов развития данного состояния не совсем ясным и неизученным представляется роль и место нарушений деятельности кишечника и его функциональных взаимосвязей с печенью в зависимости от объема операционной травмы, хотя широко известно, что транслокация микробов в печень и желчные пути идет из кишечника [16, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Не разработаны показания, возможность, место и эффективность энтеральной коррекции печеночной дисфункции.

Целью настоящего исследования является совершенствование методов лечения механической желтухи на основе изучения новых патогенетических аспектов печеночной и кишечной дисфункции и обоснования эффективности ее коррекции с помощью методов малоинвазивной хирургии и энтеропротективной терапии.

В связи с этим, на кафедре хирургии МПФ, на курсе хирургической гепатологии при кафедре хирургии ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, в отделении экстренной хирургии печени и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и в клинично-биохимической лаборатории Института Хирургии им А.В. Вишневского начато пилотное исследование по изучению и определению токсических кишечных метаболитов в сыворотке крови и в желчи методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии, и впервые проведена коррекция дисбиоза кишечника у больных механической желтухой.

Изучено влияние кишечного антибиотика – рифаксимины, и пребиотика – лактулозы на состояние микробиоценоза кишечника с целью воздействия на течение и исход патологического процесса при тяжелых и крайне тяжелых формах механической желтухи у больных старшего и пожилого возраста (табл. 1).

Табл. 1. Распределение больных по полу и возрасту

возраст	мужчины		женщины		всего	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
до 60 лет	17	11,5%	24	22%	41	34%
с 60 до 70 лет	18	12%	20	19,50%	38	32%
с 70 и выше	16	11%	25	24%	41	34%
Итого	51	34,50%	69	65,50%	120	100%

Средний возраст составил 67,5 лет.

У 120 больных механической желтухой различного генеза с подтвержденными клинико-лабораторными данными кишечно-печеночной дисфункции методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ и МС) в сыворотке крови определяли содержание летучих жирных кислот и токсических метаболитов: уксусную, пропионовую, масляную, изовалериановую, валериановую, изокапроновую, капроновую кислоты, фенолы, крезолы, фенилкарбоновые кислоты: фенилуксусную и фенилпропионовую, оксифенилкарбоновые кислоты, ди- и полиамины, ароматические амины, изожирыные кислоты, а также исследовали сигнальные соединения кворум сенсинг – так называемых активаторов кооперативной чувствительности: лактонов, хинолонов и фурановых эфиров.

В желчи методами ГХ-МС-анализа исследовали метаболиты билирубина: ассоциированный с альбумином билирубин, билирубин диглюкоронид, билирубин моноглюкоронид, мезобилирубин, сульфат билирубина, комплексные соединения билирубина+пироллы, комплексные соединения билирубина+фосфолипиды и короткоцепочечные жирные кислоты.

Исследования проводили на хромато-масс-спектрометрической системе Agilent с масс-селективным детектором MSD-5973 на базе клинико-биохимической лаборатории КДО Института хирургии им. А.В. Вишневского.

Следует отметить, что уксусная, пропионовая, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая, капроновая относятся к летучим жирным кислотам (короткоцепочечные жирные кислоты, КЖК) и являются индикаторами биоценоза кишечника, при этом уксусная кислота является метаболитом аэробных микроорганизмов, а остальные КЖК – анаэробных. Фенолы и крезолы являются органами метаболитами почечной патологии; фенилкарбоновые кислоты: фенилуксусная и фенилпропионовая кислоты – являются органами метаболитами печеночной патологии; оксифенилкарбоновые кислоты, диамины, полиамины и ароматические амины являются органами показателями гипоксии печеночной ткани; изожирыные высшие кислоты относятся к длинноцепочечным жирным кислотам, и являются органами показателями сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН).

В норме уровни КЖК и токсических кишечных метаболитов (ТКМ) колеблются от 0,002 мкмоль/л до 0,02 мкмоль/л и являются биохимическими маркерами печеночной дисфункции.

У всех больных была механического характера желтуха с показателями билирубина крови выше нормы на 1000% (от 290 мкмоль/л и выше), мочевины – на 200% (20,7 ммоль/л) и креатинина – на 450% (0,598 ммоль/л).

У всех больных в качестве первого этапа разрешения желтухи были выполнены различные варианты малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков (ЖП), а у 80 из них дополнены коррекцией дисбиоза кишечника с помощью энтеропротекторов: кишечного антибиотика

– рифаксимины (у 40 больных) и пребиотика – лактулозы (также у 40 больных).

В проведенном слепом рандомизированном исследовании все 120 больных были распределены на 3 группы.

1 группа – больные, которым произведена только декомпрессия ЖП.

2 группа – больные, которым после декомпрессии ЖП назначали рифаксимин в дозе 400 мг в сутки.

3 группа – больные, которым наряду с декомпрессией ЖП назначали лактулозу по 30 мл/сут.

У всех больных изучены показатели ТКМ через 7 дней после начала лечения (табл. 2).

Уровень содержания короткоцепочечных жирных кислот в группе I в пределах доверительных интервалов ( $p < 0,005$ ) колебался: для уксусной кислоты – от 0,24 до 0,29 ммоль/л; для пропионовой кислоты – от 0,38 до 0,64 ммоль/л; для масляной кислоты – от 0,77 до 1,04 ммоль/л; для изовалериановой кислоты – от 0,58 до 0,69 ммоль/л; для валериановой кислоты – от 0,26 до 0,49 ммоль/л; для изокапроновой кислоты – от 0,58 до 0,67 ммоль/л; для капроновой кислоты – от 0,31 до 0,38 ммоль/л; для фенолов – от 0,36 до 0,59 мкмоль/л; для крезолы – от 0,42 до 0,67 ммоль/л; для фенилкарбоновых кислот – от 0,79 до 1,13 ммоль/л; для оксифенилкарбоновых кислот – от 0,46 до 0,77 ммоль/л; для ди- и полиаминов от 0,54 до 0,78 ммоль/л; для ароматических аминов – от 0,66 до 0,83 ммоль/л; для изожирыных кислот – от 1,25 до 1,31 ммоль/л; для показателя анаэробно-аэробного соотношения К – от 82,6 до 83,1 ммоль/л (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дисбактериозе кишечника.

В группе II у больных с применением рифаксимины наиболее значимые и достоверные значения получены у пропионовой кислоты: 0,21–0,14 ммоль/л; у изовалериановой кислоты: 0,34–0,14; у валериановой кислоты: 0,13–0,03 ммоль/л; у изокапроновой кислоты: 0,19–0,09 ммоль/л; у оксифенилкарбоновой кислоты: 0,34–0,18 ммоль/л. В группе III у больных с применением лактулозы получены следующие данные – масляная кислота: 0,52–0,32 ммоль/л; изокапроновая кислота: 0,56–0,33 ммоль/л; крезол: 0,48–0,28 ммоль/л, в то же время – изовалериановая кислота: 0,24–0,28 ммоль/л; валериановая кислота: 0,16–0,23 ммоль/л. Уровни КЖК в обеих группах (I и III) свидетельствуют о тенденции к нормализации кишечного микробиоценоза.

Табл. 2. Распределение больных по группам и по видам лечения

Виды лечения	I группа n = 40	II группа n = 40	III группа n = 40
без энтеропротекторов	Традиционное лечение		
энтеропротекция с рифаксимином		По 200 мг 2 раза в течение 7 дней	
энтеропротекция с лактулозой			15 мл 2 раза в течение 7 дней

При изучении методами ГХ-МС-анализа в пробах желчи ассоциированные с альбумином формы билирубина колебались от контрольной группы к опытным: от 3,4 мкмоль/л до 1,8 мкмоль/л; билирубин диглюкоронид: от 6,1 до 5,3 мкмоль/л; билирубин моноглюкоронид: от 7,8 до 6,1 мкмоль/л; мезобилирубин: от 0,48 до 0,26 мкмоль/л; фосфолипиды+билирубин: от 12,7 до 10,3 мкмоль/л; пироллы+билирубин: от 0,23 до 0,16 мкмоль/л (табл. 4).

Также в периферической крови больных были обнаружены соединения, которые относятся к группе системы QS (Quorum Sensing – чувства кворума) или коллективного поведения микроорганизмов, представленных лактонами (бутиринолактон), хинолонами (2,3,6,7-тетрагидро-1-Н-5-Н-бензохинолон; 2,2- бихинолон), фурановым эфиром бора (N-N-диметил-метамин-тригидро-боран и 2-фуранил-2-пропионовая кислота). Первое место по содержанию в сыворотке крови тяжелых больных заняла 2-фуранил-2-пропионовая кислота, одно из родственных

соединений фурановых эфиров бора с содержанием от 0,11±0,007 ммоль/л до 0,15±0,008 ммоль/л; на втором месте – классический представитель лактонов- бутиринолактон с содержанием от 0,08 ± 0,003 ммоль/л до 0,11 ± 0,007 ммоль/л; на третьем месте – 2,2-бихинолин – один из представителей хинолонов от 0,06 ± 0,007 ммоль/л до 0,10 ± 0,003 ммоль/л; на четвертом месте – N-N-диметил-метамин-тригидроборан с содержанием от 0,02 ± 0,003 ммоль/л до 0,05±0,006 ммоль/л; на пятом месте – 2,3,6,7 – тетрагидро-1-1-5-Р-бензохинолон с содержанием в сыворотке крови от 0,10 ± 0,002 ммоль/л до 0,12 ± 0,003 ммоль/л (табл. 5).

Полученные результаты определения уровня различных метаболитов с помощью ГЖХ-МС указывают на тенденцию к нормализации микробиоценоза кишечника в случае назначения рифаксимины или лактулозы, улучшения функции печени, в направлении ликвидации ее дисфункции.

Табл. 3. Токсические кишечные метаболиты

ТКМ в периферической крови больных с механической желтухой (M ± m, ммоль/л) n = 120							
ТКМ в периферической крови (ммоль/л)	Норма (доноры)*	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимины)		Группа III (назначение лактулозы)	
		1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
уксусная	0,06 ± 0,003	0,24 ± 0,03	0,29 ± 0,04	0,21 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,03*	0,11 ± 0,02
пропионовая	0,08 ± 0,004	0,38 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,21 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,36 ± 0,04*	0,23 ± 0,03
масляная	0,10 ± 0,005	0,77 ± 0,08	1,04 ± 0,11	0,66 ± 0,07	0,41 ± 0,05	0,52 ± 0,06	0,32 ± 0,04
изовалериановая	0,09 ± 0,006	0,58 ± 0,06	0,69 ± 0,07	0,34 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,19 ± 0,02
валериановая	0,04 ± 0,003	0,26 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,13 ± 0,02	0,03 ± 0,002	0,23 ± 0,03	0,16 ± 0,02
изокапроновая	0,12 ± 0,006	0,58 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,19 ± 0,02	0,09 ± 0,004	0,56 ± 0,06*	0,33 ± 0,04
капроновая	0,07 ± 0,003	0,31 ± 0,04	0,38 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,26 ± 0,03	0,30 ± 0,04*	0,22 ± 0,03
фенолы	0,13 ± 0,007	0,36 ± 0,04	0,59 ± 0,06	0,48 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,29 ± 0,03
Крезолы	0,15 ± 0,008	0,42 ± 0,05	0,67 ± 0,07	0,51 ± 0,06	0,36 ± 0,04	0,48 ± 0,05	0,28 ± 0,03
фенилкарбонные	0,32 ± 0,04	0,79 ± 0,08	1,13 ± 0,12	0,88 ± 0,09	0,66 ± 0,07	0,81 ± 0,09	0,61 ± 0,07
оксифенилкарбонные	0,26 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,77 ± 0,08	0,34 ± 0,04	0,18 ± 0,02	0,51 ± 0,06	0,22 ± 0,03
ди-и полиамины	0,21 ± 0,03	0,54 ± 0,06	0,78 ± 0,09	0,64 ± 0,07	0,42 ± 0,05	0,61 ± 0,07	0,39 ± 0,04
ароматические амины	0,24 ± 0,04	0,66 ± 0,07	0,83 ± 0,09	0,73 ± 0,08	0,59 ± 0,06	0,77 ± 0,08	0,51 ± 0,06
C14-C20 изожирные кислоты	1,01 ± 0,13	1,25 ± 0,16	1,31 ± 0,18	1,19 ± 0,13	1,02 ± 0,09	1,17 ± 0,12	1,05 ± 0,08
К анар/азр. Соотношение	69,3 ± 7,2	82,6 ± 7,3	83,1 ± 7,9	79,6 ± 8,1	78,8 ± 8,5	78,6 ± 8,1	76,9 ± 7,9

Примечание: \* – p < 0,05 – остальные значения по сравнению с контрольным p < 0,005.

Табл. 4. Метаболиты билирубина

Содержание суммарных КЖК, билирубина и его метаболитов в желчи больных с механической желтухой (M ± m, ммоль/л) n = 120						
КЖК и метаболиты билирубина в желчи (ммоль/л)	Больные с механической желтухой разного генеза (n = 120)					
	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимины)		Группа III (назначение лактулозы)	
	1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
билирубин, ассоциированный с альбумином	3,4 ± 0,04	3,8 ± 0,05	2,3 ± 0,03	1,8 ± 0,02	3,1 ± 0,04	1,6 ± 0,02
билирубин-диглюкоронид	6,1 ± 0,07	0,3 ± 0,08	4,8 ± 0,05	4,6 ± 0,05	5,91 ± 0,07	5,3 ± 0,06
билирубин-моноглюкоронид	7,8 ± 0,09	7,9 ± 0,09	7,3 ± 0,08	6,1 ± 0,07	7,12 ± 0,08	6,3 ± 0,07
мезобилирубин	0,48 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,44 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,43 ± 0,05*	0,26 ± 0,03
пирроллы+билирубин	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,19 ± 0,02
КЖК (суммарно)	2,11 ± 0,12	2,13 ± 0,11	2,02 ± 0,09	1,19 ± 0,08	2,08 ± 0,06	1,13 ± 0,06

Примечание: \* – p < 0,05 остальные значения по сравнению с контрольным p < 0,005.

Табл. 5. Активаторы кооперативной чувствительности

Содержание активаторов QS-системы микроорганизмов в периферической крови больных с механической желтухой ( $M \pm m$ , ммоль/л) $n = 120$						
Активаторов кооперативной чувствительности (ммоль/л)	Больные с механической желтухой ( $n = 120$ )					
	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимина)		Группа III (назначение лактулозы)	
	1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
Лактоны	$0,07 \pm 0,006$	$0,08 \pm 0,007$	$0,06 \pm 0,005^*$	$0,04 \pm 0,005$	$0,05 \pm 0,006$	$0,03 \pm 0,004$
Хинолоны	$0,11 \pm 0,007$	$0,10 \pm 0,008$	$0,09 \pm 0,007$	$0,06 \pm 0,007$	$0,07 \pm 0,008$	$0,03 \pm 0,004$
Фурановые эфиры	$0,19 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,09$	$0,13 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,09$	$0,08 \pm 0,007$

Примечание: статистически достоверное увеличение активаторов QS-системы определяется только у тяжелых и крайне тяжелых больных ( $n = 25$ )

\* –  $p < 0,05$  остальное значение по сравнению с контрольным  $p < 0,005$ .

## Обсуждение

Согласно данным литературы при приеме лактулозы наблюдается снижение рН стула с 7,0 до 6,8, что ассоциируется с тенденцией нормализации нарушенного микробиоценоза, т.е. изменениями в микробиоте толстой кишки. Независимо от диеты в просвете толстой кишки и в стуле определяют 3 основных продукта ферментации углеводов: уксусную, пропионовую и масляную кислоты, составляющие в сумме 85–95% от всех КЖК. Добавление лактулозы, способной пройти в толстую кишку, вызывает значительное увеличение концентрации этих трех кислот в кишечном просвете. Помимо вышеупомянутых кислот в содержимом толстой кишки обнаруживаются также валериановая, гексановая и некоторые варианты изокислот. Они являются продуктами ферментации белков и, несмотря на невысокие концентрации указанных КЖК, наряду с аммиаком, оказывают токсическое действие на нервную систему. В условиях организма нейтрализация кислот обеспечивается выделением со слизью бикарбоната натрия и их абсорбцией в кровь. Повышение рН в просвете толстой кишки происходит и за счет ферментации белков. При избытке лактулозы в содержимом толстой кишки происходят качественные биохимические изменения. В присутствии лактулозы ферментация белков и образование этих токсичных метаболитов прекращаются. При применении лактулозы в высоких дозах (30 мл сиропа 3 раза в день) заметным становится влияние осмотического давления ее раствора и уменьшается время транзита в просвете кишки. Лактулоза появляется в стуле, за этим следует послабление кишечника, что позволяет использовать ее в качестве слабительного. Применение же рифаксимина способствует, по-видимому, элиминации части популяции чувствительной к антибиотику, практически не всасываемому из кишечника, микрофлоры и на фоне назначения лактулозы, избирательно стимулирующую индигенную анаэробную микрофлору, способствует подавлению избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Об этом свидетельствует динамика определения в сыворотке крови тяжелых больных соединений, ассоциированных с сигнальной QS-системой микроорганизмов: 2-фуранил-2-пропионовой кислоты, бутиринолактона и различного типа хинолонов. Следует отметить, что понятие Quorum Sensing или «ощущение кворума» было предложено для интеграции молекулярных механизмов,

контролирующих плотность популяции и зависящих в своей функции от QS-системы, подробно описанных в литературе (Петров и др, 2007, Бондаренко В.М. и Мацулечвич Т.В., 2007). Характерным признаком всех регуляторных систем, функционирующих по принципу QS-системы, является наличие двух регуляторных белков: одного сенсорного, ответственного за связывание своего аутоиндуктора, и второго – белка регуляторного ответа. Сигнальные молекулы реагируют с рецепторным доменом сенсорного белка, что приводит к изменению его конформации, посредством чего передающий модуль сенсорного белка проводит сигнал к другому компоненту QS-системы – белку-регулятору ответа. Передача сигнала осуществляется через фосфорилирование белка-регулятора с использованием остатков аминокислот гистидина и аспарагина. Показано, что в основе функции всех регуляторных QS-систем определяющим является возрастание концентрации секретируемого аутоиндуктора в зависимости от увеличения плотности клеточной культуры. Для оценки динамики изменения концентраций обнаруживаемых у больных механической желтухой сигнальных молекул QS-системы микроорганизмов необходимы специальные исследования.

Таким образом, у больных с печеночной и кишечной недостаточностью при механической желтухе необходима одновременная коррекция состояния печени и дисбиоза кишечника, что позволяет выполнять радикальные хирургические операции в более благоприятных условиях.

## Литература

1. Андрейцева О.А. Диагностика и лечение околососочковых дивертикулов двенадцати перстной кишки // Дис. канд. мед. наук. М., 1993.
2. Арипов Н.У. Внутреннее отведение желчи с применением механического шва при холедохолитиазе и его осложнениях. // Анналы хир. гепатологии. 1998. Т. 3. С. 32.
3. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М.: ИМА-пресс, 1996. С.
4. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическое лечение механической желтухи бластоматозной этиологии с использованием транспиллярных эндопротезов. // Сборник трудов международной конференции «Новые технологии в диагностике и в хирургии органов би-лиопанкреатодуоденальной зоны»: Тезисы докладов. М., 1995. С.
5. Гальперин Э.И., Семендяева М.Н., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. – М.: Медицина, 1978. – 328 с.
6. Гарипов Р.М. Оптимизация новых технологий малоинвазивной хирургии в лечении желчнокаменной болезни и ее осложнений. Автореф. докт. дисс. – Уфа – 1997 – 44 с.

7. Герасимов А.М., Гавриленко Г.А., Стрельцов Ю.П. Применение комплекса естественных антиоксидантов в профилактике острой печеночной недостаточности при механической желтухе // В кн.: Труды 111 Всесоюз. съезда анест. и реанимат, Рига. -1983. – С. 430–431.
8. Жидовинов Г.И., Иголкина Л.А., Климович И.Н. Печеночная недостаточность, как фактор риска при остром осложненном холецистите. // *Анналы хир. гепатологии*. 2002. Т. 7. № 1. – С. 109.
10. Зуборева Л.А., Кузовлев Н.Ф., Гальперин Э.И. Эндоскопическое удаление камней из холедоха: есть ли спорные вопросы в данной проблеме? // *Хирургия* 1994. № 12. С. 14–18.
11. Иванов А. Э. Дистанционная литотрипсия и малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении больных холедохолитиазом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М. – 1997. -18 с.
12. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Макаров Ю.И. Чрезкожные чрезпеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой. // *Анналы хир. гепатологии*. – 1996. Т. 1. – С. 121–131.
13. Каримов Ш.И. Эндобилиарная хирургия в лечении механической желтухи. // *Анналы хир. гепатологии*. – 1996. Т. 1. – С. 91–97.
14. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Дурманов Б.Д. Этапная энтеральная коррекция у больных разлитым перитонитом // *Актуальные проблемы искусственного питания в хирургии* / Под ред. В.Д. Федорова и др. – М., – 1990. – С. 58–60.
15. Корнилов Ю.М., Передков П.А. Профилактика и лечение осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии. // *Российский симпозиум «Осложнения эндоскопической хирургии»* г. Москва, 22–23 мая 1996 г. Москва, – 1996. – С. 194–195.
16. Коршунов В.М., Смяянов В.В., Ефимов Б.А. /Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника. // *Вестник РАМН*. 1996. – N 2. – С. 60–65.
17. Кузин Н.М., Шкроб О.С., Дадвинин С.А. и др. Малоинвазивные технологии в лечении механической желтухи. // *Анналы хир. гепатологии*. 1998. Т. 3. С.77
18. Липницкий Е.М., Топчий С.Н. Низкомолекулярные метаболиты толстокишечной микрофлоры у больных с хирургическими заболеваниями толстой кишки. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2004, Т. 8, № 1, – С. 15–20.
19. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. // *Кремлевская медицина* 2002, № 2, – С. 21–27.
20. Бондаренко В.М. Пребиотическое и противоионфекционное действие лактулозосодержащих препаратов. *Фарматека*. 2004, №11:25-30.
21. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
22. Петров Л.Н., Бондаренко В.М., Вахитов Т.Я., Воробьев А.А. QS-системы у бактерий и перспективы разработки новых метаболитных пробиотических препаратов. *Вестн. РАМН*, 2006, №1:38-45.
23. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. // Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998, Т. 8, №1, – С. 56–59.
24. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. // Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение [обзор]. // *Кремлевская медицина* 1998, № 2, – С. 22–25.
25. Прихно Н.И. Изучение содержания низкомолекулярных метаболитов толстокишечной микрофлоры при заболеваниях печени // *Рос журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003. № 1. – С. 12–18.

## Контактная информация

Бекбауов С.А.  
 Тел.: +7 (925) 059-19-95  
 e-mail: SAKABE@mail.ru



## ОШИБКИ ПЕРВИЧНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ КРОВИ ЛЕЧАЩИМ ВРАЧОМ

Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Глазов К.Н., Шестаков Е.А.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 612.118.221.2:616-074:543

## Резюме

По результатам АВО-фенотипирования 41151 образцов крови пациентов установлено, что частота ошибок первичного определения группы крови АВО в лечебных отделениях составляет порядка 0,41–1,16%. Чаще всего лечащие врачи не определяют фенотип АВ – в 4,6 раза чаще, чем остальные фенотипы ( $\chi^2 = 209,0$ ;  $p < 0,01$ ). Максимально часто (в 1,86% случаев) ложный результат констатируется при заключении лечащего врача о фенотипе В.

В качестве дополнительных мер профилактики АВО-несовместимых трансфузий в экстренной ситуации можно предложить:

- определять фенотип эритроцитов с использованием специальных карт, позволяющих фиксировать результаты исследования;
- учет результатов исследования проводить двум сотрудникам;
- переливать только эритроциты с фенотипом О.

**Ключевые слова:** группа крови, фенотип, эритроцит.

## Введение

Риск иммунных гемолитических реакций вследствие переливания АВО-несовместимых эритроцитов в 100 – 1000 раз выше, чем риск посттрансфузионной вирусной инфекции. Этот риск обусловлен чередой человеческих ошибок.

В центральной лаборатории, обслуживающей 35 региональных французских госпиталей при исследовании 407769 образцов было выявлено 118 расхождений фенотипа АВО или в двух параллельных образцах, или текущего образца и исторического контроля. Т.е. частота расхождений составила 1 на 3400, что в 10 раз выше частоты переливания крови с несовпадающим АВО-фенотипом. Большинство этих расхождений стали результатом неверной маркировки пробирок при флеботомии. Вторая причина – технические ошибки при идентификации и регистрации пациента [10].

В Японии основная причина АВО-несовместимых трансфузий – ошибка идентификации между пациентом и продуктом крови [13].

В одном из госпиталей США в 2005–2009 гг. выполнено 59373 фенотипирований и обнаружено 26 случаев «неправильной крови в пробирке» (wrong blood in tube, WBIT). С 2006 года все исследования фенотипа и совместимости учитываются в присутствии двух сотрудников. Это позволило сократить ошибки (с 11 в 2006 году до 5 в 2007 году), но не ликвидировать проблему WBIT, которая сохранялась в 2008 и 2009 (три и семь случаев соответственно). С 2009 года введено требование отбора второго независимого образца для определения группы крови потенциального реципиента с неизвестным фенотипом, что сократит проблему, но не решит ее полностью. Констатируется необходимость дополнительных мер безопасности [9].

## FAILURE OF PRIMARY DETERMINATION OF BLOOD TYPE BY ATTENDING PHYSICIAN

Zhiburt E.B., Karavaev A.V., Glazov K.N., Shestakov E.A.

41,151 blood samples of patients have been ABO phenotyped. The error rate of the primary determination of ABO blood groups in the medical wards was about 0,41–1,16%. Most often physicians do not determine the phenotype AB (4,6 times more likely than other phenotypes,  $\chi^2 = 209,0$ ;  $p < 0,01$ ). Highest rate of (in 1,86% of cases) false result is stated at the conclusion of the attending physician of the phenotype of B.

As additional measures to prevent ABO-incompatible transfusion in an emergency situation can be offered:

- to determine the phenotype of red blood cells with special cards that allow to fix the results of the study;
- to account the results of research by two staff members;
- to transfuse only O type red blood cells.

**Keywords:** blood type, phenotype, red blood cell.

Если в других развитых странах фенотипирование эритроцитов выполняется в лаборатории с использованием одного или двух образцов крови, то в России АВО-фенотип пациента определяется трижды: сперва – в лечебном отделении, затем – в лаборатории и, наконец, вновь в лечебном отделении врачом, выполняющим трансфузию [6].

Прикроватная проверка АВО-фенотипа донора и реципиента, кроме России, выполняется во Франции. Однако делается это с использованием специальных карт, что, несмотря на частые ошибки оператора, позволяет выявить 93% расхождений фенотипа. В сочетании с другим тестом чувствительность определения АВО-расхождений возрастает до 99,65% [11].

Первичное определение группы крови в лечебном отделении имеет очевидные недостатки:

- выполняется специалистом, не имеющим квалификации по клинической лабораторной диагностике;
- ежедневный контроль качества жидких типизирующих реагентов не проводится;
- результаты учитываются субъективно одним оператором;
- фиксация визуальных результатов исследования, необходимая для хранения и последующего контроля, не проводится.

В США в 2005–2010 году зафиксировано 307 летальных исходов трансфузионных реакций, в том числе 28 случаев гемолитических реакций, связанных с АВО-несовместимостью [12]. Официально в России регистрируется меньше летальных исходов, обусловленных гемолизом, что может свидетельствовать об эффективности нашей системы обеспечения АВО-совместимости при переливании крови. Дублирование защитных мер и строгое соблюдение

всех этапов переливания крови позволяет выявить ошибку в одном из звеньев «трансфузионной цепи» [4–5, 8].

Из отдельных специальных публикаций [2–3] ясно, что основное количество АВО-несовместимых трансфузий происходит в неотложной ситуации, на основании ошибочного заключения о группе крови реципиента.

Согласно действующим нормативам такое решение должен принять врач или другой специалист, имеющий подготовку по иммуносерологии [7], при этом существо подготовки по иммуносерологии не определено.

Вышеуказанным документам Минздрава России противоречит национальный стандарт по применению крови, согласно которому образцы крови во всех случаях отсылаются в лабораторию, а оценка АВО-совместимости крови в лечебном отделении проводится лишь на основании документов. При этом порядок работы лаборатории стандартом не определен [1].

Представляет интерес оценить качество определения фенотипа АВО в лечебном отделении.

## Материалы и методы

Изучили результаты работы иммуносерологической лаборатории Пироговского центра в 2007–2010 гг. Подсчитали количество первичных определений группы крови по системе АВО лечащим врачом и количество расхождений при повторном определении фенотипа эритроцитов в клинической лаборатории.

Результаты исследования оценили с помощью дескриптивных статистик.

## Результаты исследования

В Пироговском центре возрастает количество пациентов, получивших стационарное лечение. У 56–76% из них определяют группу крови. Доля ошибок первичного определения группы крови в 2010 году сократилась на 74,3% по сравнению с 2007 годом до уровня менее 1%, что может свидетельствовать об адекватной методической работе службы крови с лечащими врачами (табл. 1).

Распределение фенотипа у пациентов и структура ошибочных первичных определений группы крови в отдельные годы оцениваемого периода не менялись.

Чаще всего лечащие врачи не определяют фенотип АВ (табл. 2) – в 4,6 раза чаще, чем остальные фенотипы ( $\chi^2 = 2,09,0$ ;  $p < 0,01$ ).

При этом в 94% случаев фенотип АВ трактуется как В (табл. 3).

Максимально часто ложный результат констатируется при заключении лечащего врача о фенотипе В (табл. 3).

Ложное определение других фенотипов происходит в 0,49% случаев, что на 75,9% реже ошибочных заключений о фенотипе В ( $\chi^2 = 180,9$ ;  $p < 0,01$ ).

Наибольший риск гемолитических осложнений – при констатации фенотипа, несовместимого с истинным (177 определений, 0,39% всех образцов). Соответственно, при отсутствии подтверждающего исследования, такие

Табл. 1. Количество образцов для фенотипирования и ошибок первичного определения группы крови по системе АВО в НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Показатель	Ед. изм.	2007	2008	2009	2010	Всего
Пациенты	n	16686	18694	19396	19695	74471
Образцы	n	9362	9659	11205	14925	45151
	%	56,1	51,6	57,7	75,7	60,6
Ошибки	n	109	97	85	61	352
	%	1,16	1,00	0,76	0,41	0,78

Табл. 2. Распределение групп крови системы АВО и доля их ошибочного первичного определения в НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Группы крови	Ед. изм.	О	А	В	АВ	Итого
Образцы	n	14724	16971	9694	3762	45151
Ошибки	n	53	137	58	104	352
	%	0,36	0,81	0,60	2,76	0,78

Табл. 3. Результаты верификации ошибочного первичного определения групп крови системы АВО

Истинно	Первично			
	О	А	В	АВ
О		26	16	11
А	64		66	7
В	7	37		14
АВ	3	3	98	
Всего	74	66	180	32
Доля ошибок	0,50	0,39	1,86	0,84

реципиенты имеют шанс получить переливание несовместимых эритроцитов.

## Заключение

1. Частота ошибок первичного определения группы крови АВО в лечебных отделениях составляет порядка 0,41–1,16%.
2. Около половины ошибочных определений фенотипа АВО в лечебных отделениях могут привести к переливанию несовместимых эритроцитов.
3. Чаще всего лечащие врачи не определяют фенотип АВ – в 4,6 раза чаще, чем остальные фенотипы ( $\chi^2 = 209,0$ ;  $p < 0,01$ ).
4. Максимально часто (в 1,86% случаев) ложный результат констатируется при заключении лечащего врача о фенотипе В.
5. Соблюдение действующего порядка переливания крови (с трехкратным определением АВО-фенотипа реципиента) в плановой ситуации позволяет избежать АВО-несовместимых трансфузий.
6. В качестве дополнительных мер профилактики АВО-несовместимых трансфузий в экстренной ситуации можно предложить:
  - определять фенотип эритроцитов с использованием специальных карт, позволяющих фиксировать результаты исследования;

- учет результатов исследования проводить двум сотрудникам;
  - переливать только эритроцитную взвесь с фенотипом O.
7. Целесообразно отменить раздел ГОСТ Р 53420–2009, предполагающий однократное (т.е. чреватое ошибкой) определение фенотипа АВО в лаборатории и исключающий дублирование исследований в лечебном отделении.

#### Литература

1. ГОСТ Р 53420–2009. «Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению донорской крови и ее компонентов».
2. Губанова М.Н. Анализ ошибок при переливании крови, несовместимой по фенотипу АВО/ Губанова М.Н., Копченко Т.Г., Жибурт Е.Б. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169. № 2. – С. 61–63.
3. Губанова М.Н. и др. Система профилактики посттрансфузионных осложнений в субъекте Российской Федерации / Губанова М.Н., Копченко Т.Г., Караваев А.В. и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 97–102.
4. Жибурт Е.Б. Предпосылка к посттрансфузионному осложнению / Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В. и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 84–88.
5. Жибурт Е.Б. Неверная маркировка крови увеличивает риск трансфузионных осложнений / Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В., Клеузович А.А. // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №1. – С. 37–38
6. Методические указания Минздрава России от 11 декабря 2002 года № 2001/1-09 «Требования к проведению иммуногематологических исследований доноров и реципиентов на СПК и в ЛПУ».
7. Приказ Минздрава России от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
8. Шестаков Е.А. Иногруппная кровь в донорском контейнере / Шестаков Е.А., Сухорукова И.И., Ключева Е.А., Жибурт Е.Б. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 109–112.
9. Ansari S. «Wrong blood in tube»: solutions for a persistent problem/ Ansari S., Szallasi A. // Vox Sang. – 2011. – Vol. 100, № 3. – P. 298–302.
10. Chiaroni J. Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals/ Chiaroni J., Legrand D., Dettori I., Ferrera V. // Transfusion. – 2004. – Vol. 44, №6. – P. 860–864.
11. Daurat G. Yes, we should keep ABO agglutination test within bedside transfusion checks/ Daurat G. // Transfus Clin Biol. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 322–326.
12. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010// <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonationfatalities/ucm254802.htm>.
13. Fujii Y. et al. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan/ Fujii Y., Shibata Y., Miyata S. et al. // Vox Sang. – 2009. – Vol. 97, № 3. – P. 240–246.

#### Контактная информация

Жибурт Евгений Борисович  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
[www.transfusion.ru](http://www.transfusion.ru), e-mail: [ezhiburt@yandex.ru](mailto:ezhiburt@yandex.ru)

## РОЛЬ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Липницкий Е.М.<sup>1</sup>, Бекбауов С.А.<sup>1</sup>, Котовский А.Е.<sup>1</sup>, Истратов В.Г.<sup>2</sup>

УДК: 616.36-008.6-008.9:543.544/51

<sup>1</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова<sup>2</sup> Институт Хирургии им. А.В. Вишневского г. Москва

### Резюме

Изложены современные данные о причинах развития тяжелой интоксикации, полиорганной недостаточности и энцефалопатии при механической желтухе и метод их экспресс-диагностики, что особенно важно для правильного выбора методов лечения в плане подготовки к оперативному лечению и ведению послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, печеночная недостаточность, хроматография, масс-спектрометрия, интоксикация.

### THE ROLE OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY AND MASS SPECTROMETRY IN THE DIAGNOSIS OF METABOLIC DISORDERS IN LIVER DISEASE AND OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Lipnitskiy E.M., Bekbauov S.A., Kotovskiy A.E., Istratov V.G.

The article presents current data on the causes of severe intoxication, multiorgan failure and encephalopathy with jaundice and a method of rapid diagnosis, which is especially important for the correct selection of treatment methods in preparation for surgical treatment and management of postoperative.

**Keywords:** obstructive jaundice, liver failure, chromatography, mass spectrometry, intoxication.

Хирургия печени в настоящее время сопряжена не только с разработкой и совершенствованием вопросов диагностики и оперативной техники, но и в значительной степени с необходимостью коррекции послеоперационных нарушений гомеостаза организма, возникающих на фоне осложнений раннего послеоперационного периода, наиболее грозным из которых является острая печеночная недостаточность. Лабораторная и клиническая диагностика этого осложнения в значительной степени носит косвенный характер и далека от совершенства.

Оценка степени эндогенной интоксикации, связанной с развитием метаболических нарушений, накоплением в организме как промежуточных, так и подлежащих выведению конечных продуктов является сложной задачей, которая не получила до настоящего времени адекватного решения.

Согласно работе Белокуровой Ю.Н. с соавт. [1] под эндогенной интоксикацией следует понимать отравление организма как конечными продуктами метаболизма вследствие задержки их выведения и накопления в организме выше физиологических норм, так и промежуточными в связи с нарушениями метаболических процессов. Условно также к эндоинтоксикации относят отравление микробными токсинами при развитии гнойно-резорбтивных процессов.

Для определения концентрации продуктов эндогенной интоксикации в биологических жидкостях используется метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХМС). Основоположником данного метода является русский ученый – ботаник, приват-доцент Варшавского университета Михаил Семенович Цвет, который в 1903–1906 гг. создал жидкостную адсорбционную хроматографию.

Стремление расширить возможности хроматографического метода привело английских биохимиков Мартина и Синжа в 1941 г. к созданию распределительного варианта хроматографии, получившего название жидкость-жидкостной хроматографии [15].

Джеймсом и Мартином десять лет спустя, т.е. в 1951–1952 гг. была создана методика газовой хроматографии [13, 17, 20, 23]. Начиная с 1955 г. промышленность приступает к выпуску специальных приборов – газовых хроматографов, предназначенных для разделения сложных многокомпонентных смесей в газожидкостном и газоадсорбционном вариантах [6, 18, 28].

Любую разновидность хроматографии можно определить как физико-химический метод разделения веществ, основанный на распределении разделяемых компонентов между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых является неподвижной, а другая – подвижной.

Неподвижная фаза – твердый адсорбент или суспензия адсорбента в жидкости или жидкость, наносимая на поверхность твердого носителя. Подвижная фаза (газ или жидкость) протекает или продувается вдоль слоя неподвижной фазы.

Термин газовая хроматография объединяет все методические варианты хроматографии, в которых подвижная фаза газообразна. К газожидкостной хроматографии относятся все методические варианты газовой хроматографии, в которой в качестве неподвижной фазы используется слой жидкости, нанесенный на поверхность твердого носителя.

Внедрение методов ГХМС в микробиологию началось с классических работ под руководством А.П. Колесова в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Методы хроматографического анализа усиленно внедрялись и в хирургическую клинику. Это прежде всего касалось оценки анаэробной инфекции мягких тканей и анаэробной инфекции отдельных органов – абсцессов легких, печени, поджелудочной железы [20, 27]. С помощью методов хроматографического анализа были определены группы соединений, метаболически связанные с патологическими процессами в отдельных органах и тканях. Выявлены наиболее значимые патологические соединения – «токсические метаболиты» – группы фенолов, крезолов, кетонов, индолов и ароматических жирных кислот. Установлено, что спектр метаболитов в определенной мере зависит от источника интоксикации и характера инфекции, а их содержание в периферической крови коррелирует с тяжестью клинического течения заболевания [3].

В работе Кахарова М.А. впервые в клинической практике ГХМС применена для диагностики эхинококкоза печени. Автор изучал содержание эхинококковых кист и периферическую венозную кровь у 48 больных. Маркером эхинококкоза печени являлись соединения группы фарнезола. У этой группы больных изменялось также содержание фенилкарбоновых кислот, что расценивалось в качестве показателя нарушения метаболизма ткани печени.

В работе Гасанова М.М. [2] методами ГХМС изучались оксифенилкарбоновые кислоты (ОФК), как показатели гипоксии ткани. Их уровень коррелировал с показателями доплерографической флуометрии, оценивающей микроциркуляцию в тканях, что дало возможность считать уровень ОФК одним из критериев оценки гипоксии тканей.

В работе Истратова В.Г. и соавт. [4] произведена оценка степени тяжести интоксикации и органных поражений в раннем послеоперационном периоде у больных после панкреатодуоденальной резекции и гемигепатэктомии с помощью методов ГХМС.

Обнаружено наличие токсичных метаболитов, определяющих септико-аллергический компонент – фенилпропионовую и фенилуксусную кислоты и группу изомеров высших жирных кислот, а также повышенное содержание полиаминов, ароматических аминов и ароматических жирных кислот – продуктов нарушенного метаболизма в поджелудочной железе и печени.

Патогенез печеночной недостаточности в широком понимании чрезвычайно сложен. В то же время большинство исследователей считают, что одним из пусковых расстройств является резкие нарушения баланса биологически активных веществ, оказывающих влияние на состояние системного и печеночного кровообращения [9, 10]. Эти изменения касаются функционального состояния симпат-адреналовой систем, активности серотонина и гистамина, каликреин-кининовой системы.

Выраженный прессорный эффект катехоламинов способствует ранней тканевой гипоксии и явится одной из причин тяжелых обменных расстройств, приводящих к развитию полиорганной недостаточности [5, 10].

Грубые нарушения в системе микроциркуляции усугубляют гипоксию ткани печени, её ацидоз [1, 14], приводят к патологическому изменению клеточного обмена и появлению продуктов извращенного метаболизма. Тканевая гипоксия резко меняет характер обменных процессов на субклеточном и макромолекулярном уровне, что проявляется расстройствами в деятельности ферментных систем [17].

Наиболее клинически значимым является развитие при печеночной недостаточности глубоких изменений в сфере аминокислотного обмена. Формирующейся аминокислотный дисбаланс характеризуется повышением процентного содержания глюконеогенетических (аланина, глицина, серина и цистина) и ароматических (тирозина, фенилаланина, триптофана) аминокислот. Содержание аминокислот с разветвленной сетью (валина, лейцина и изолейцина) оказывается на этом фоне относительно сниженным. В подобной ситуации усиливается токсическое действие ароматических аминокислот на центральную нервную систему. Более того, промежуточным продуктам патологического метаболизма ароматических аминокислот (фенилэтаноламину и октапану) отводится ведущая роль в генезе энцефалопатии печеночного генеза. А производные ароматических аминокислот, являясь «ложными нейромедиаторами» способны усугублять гемодинамические расстройства путем дилатации артериол [18].

В работе А.И. Хазанова [9] приводятся данные о том, что токсическое воздействие на головной мозг оказывает такие соединения, как фенолы, аминокислоты (особенно тирозин, метионин), жирные кислоты с короткой цепью, длинноцепочечные жирные кислоты и изомеры, ди- и полиамины, ароматические амины.

В основе печеночной недостаточности лежит потеря способности печени нейтрализовать токсические вещества, поступающие из кишечника.

Основную токсическую роль отводят интоксикации аммиаком, накоплению в организме ложных нейротрансмиттеров, синергической интоксикации жирными кислотами с короткой цепью, ди- и полиаминами, ароматическими аминами.

Preston S.T. [16] методами газовой хроматографии обнаружил повышение свободных фенолов в крови больных циррозом печени. В 1980 г. Harborn J. установил [12], что эти вещества токсичны для головного мозга. А.И. Хазанов [9], подчеркивая значение повышения концентрации фенолов в развитии комы у больных циррозом печени, считал, что фенолы больше, чем аммиак коррелируют с глубиной портально-печеночной комы.

По данным Fischer C.P. [11], Zieve L. [18] у больных с печеночной комой методом газовой хроматографии постоянно обнаруживается повышение жирных кислот с короткой цепью в 2–8 раз по сравнению с нормой. Жирные кислоты с короткой цепью образуются в основном в кишечнике под влиянием бактериальной флоры это – масляная (бутановая) кислота C<sub>4</sub>, валериановая

Липницкий Е.М., Бекбауов С.А., Котовский А.Е., Истратов В.Г.  
 РОЛЬ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ  
 МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

(пентоновая)  $C_5$ , капроновая (гексановая) кислота  $C_6$ , каприловая (октановая) кислота  $C_8$ . Особенно токсичны для головного мозга, по-видимому, первые две кислоты. Установлено, что жирные кислоты с короткой цепью воздействуют на синапсы нервных клеток, замедляя проведение нервных импульсов.

Таким образом, печеночная недостаточность, в том числе при механической желтухе, при полиморфности клинической картины и сложности ранней диагностики, сопровождается образованием и накоплением в крови комплекса определенных токсических метаболитов. Выявление их на ранних стадиях с помощью метода ГХМС может расширить возможности ранней диагностики данного осложнения и принятия мер для своевременной его коррекции.

#### Литература

1. Белокурова Ю.Н., Рыбачков В.В., Баранов Г.А. и др. Эндогенные интоксикации при острых хирургических заболеваниях. Ярославль.: 2000. – 237 с.
2. Гасанов М.М. Дифференциальная тактика хирургического лечения гнойно-некротических заболеваний стопы: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 23 с.
3. Жуков А.О. Дифференциальная диагностика сепсиса в хирургической клинике: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 1998. – 33 с.
4. Истратов В.Г. Диагностика анаэробной хирургической инфекции с помощью методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 1991. – 37 с.
5. Истратов В.Г., Казеннов В.В., Шмычкова С.И., Зайцев С.В. Оценка степени интоксикации органов поражения в раннем послеоперационном периоде у больных после ПДР и гемипепатэтомии с помощью методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии // Альманах анестезиологии и реаниматологии: материалы 3-ей сессии МНОАР. – 2002. – № 2. – С. 27.
6. Киселев А.В., Яшин Я.И. Газоадсорбционная хроматография. – М.: Наука, 1967. – 336 с.
7. Серажим О.А., Истратов В.Г. Газохроматографические и гистологические особенности течения раневого процесса при анаэробной клостридиальной инфекции мягких тканей. Актуальные вопросы общей хирургии: сборник научных трудов к 60-летию кафедры общей хирургии РГМУ, – М., 1998. – С. 68–73.
8. Столяров Б.В., Савиков И.М., Виттенберг А.М. Руководство к практическим занятиям по газовой хроматографии. – Л.: Изд. «Ленинградского Университета», 1973. – 284 с.
9. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. М.: 1988, – 302 с.
10. Мисаутова А.А., Никитина Н.В., Морозова Н.А. // Метод одновременного изучения микробной флоры на всем протяжении ЖКТ. // Материалы конференции «Психолого-деонтологические аспекты и новые направления в гастроэнтерологии. Поиски. Решения, Смоленск-Москва, 1991, – С. 97–98.
11. Наумова О.В., Белова Е.Е., Хабазова Т.И. // Микрофлора кишечника и желчи у больных с воспалительными заболеваниями гепато-билиарной системы. // Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция: Респ. сб. научн. Тр., Горький, 1988, – С. 36–41.
12. Подымова С.Д. // Болезни печени. Руководство для врачей. / Изд. третье, М., Медицина, 1998, 704 с.
13. Тамм А.О. // Какому методу диагностики дисбиоза кишечника отдать предпочтение. // Материалы конференции «Психолого-деонтологические аспекты и новые направления гастроэнтерологии. Поиски. Решения». М-С, 1991, – С. 109–110.
14. Тамм А.О., Вия М.П. // Хроматография в биологии и медицине. // Москва, 1983, – С. 139–140.
15. Цыркунов В.М., Жмакин А.И. Поздняк СБ. и др. // Дисбактериоз кишечника у больных циррозом печени. // Тез. Симп. «Новые направления в гепатологии».
16. Санкт-Петербург, 21–27 июня 1996. {62. Чопей И.В., Дубинин А.В., Цодиков Г.В. // Роль летучих жирных кислот в экологии толстой кишки. // Современные аспекты теоретической и прикладной гастроэнтерологии: экзо- и эндозкология и ЖКТ. Ужгород, 1989, – С. 162–163.
17. Ходосевич Е.Г. // Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени. // Рос. Ж. гастро-энтерологии, гепатологии, колопроктологии. Т. VII. № 2, 1997, – С. 78–80.
18. Benedict C.R., Rose J.A. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock // Circ. Shock. – 1992 – Vol. 38. – P. 165–172.
19. Fischer C.P., Bode B.P., et al. Hepatic uptake of glutamine and other aminoacid during infection and inflammation // Shock. – 1995. – Vol. 3. – P. 315–322.
20. Harborn J.B. –In: Encyclopedia of Plant Physiology // Eds Bell E.A., Charewood B.V. Neu Series, Berlin, Springer. – 1980. – Vol. 8. – P. 329.
21. James A.T., Martin A.J.P. Gas-liquid chromatography. Principles, Techniques and Application // Biochem J. – 1956. – Vol. 63. – P. 114.
22. Kellum J.A., Bellomo R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Hepatic anion flux during acute endotoxemia // J. Appl. Physiol. – 1995. – Vol. 78. – P. 2212–2217.
23. Martin A.J.P., Syngge R.Z.M. Identification fatty acids by gas liquid chromatography // Biochem J. – 1941. – Vol. 35. – P. 13–58.
24. Preston S.T. Guide to the Analysis of Phenols by Gas Chromatography. I.L. Evanston; Polysciense, 1966.
25. Takala J., Ruokonen E. Oxygen transport in septic shock. Schweiz // Med. Wochenschr. – 1992. – Vol. 122. – P. 770–776.
26. Zieve L., Shekleton M., Zuttogt C. et al. Ammonia, ostanoate and mercaptan depress degeneration of normal rat liver after hepatectomy // J. Hepatology. – 1985. – Vol. 5. N 1. – P. 28–31.
26. Bauer T.M., Schwacha H., Steinbruckner B., Brinkmann F.E. // Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. // J. of Hepatology 33 (3), 2000, – P. 382–386.
27. Cummings J.H. // SCFA production, absorption and metabolism. SCFA production. // Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Schepach W., Strasbourg, 1993, P. 6–7.
28. Fukushima K., Shindo K., Yamazaki R. et al. // Jejunal bacterial flora and deconjugation of bile acids. // J. Germfree, Vol. 5, N 1.
29. Hentges D.J. // Human intestinal microflora in health and disease. // New York: Academic Press, 1983.
30. Kordecki H., Niedzielin K. // Does modification of bacterial microflora constitute the progress in the therapy of functional and inflammatory bowel diseases. // Abs. Word Congresses of Gastroenterology September 6–11, 1998, Vienna, Austria. Digestion 1998; 59(suppl. 3), – P. 144.
31. Brieger L. // Ueber die fluchtigen Bestandtheile der menschlichen Excremente. // J. PracChem 1878, Vol. 17, – P. 124–38.

#### Контактная информация

Бекбауов С.А.  
 Тел.: +7 (925) 059-19-95  
 e-mail: SAKABE@mail.ru

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Ройтберг Г.Е.<sup>1,2</sup>, Креймер В.Д.<sup>1</sup>, Тарабарин С.А.<sup>1,2</sup>

УДК: 616.33-006.6-072

<sup>1</sup> Клиника ОАО «Медицина», г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

## Резюме

Рак желудка, являясь одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний, продолжает представлять большой клинический интерес в плане ранней диагностики. В настоящее время в ведущих клиниках мира широкое практическое применение нашли такие современные методы ранней диагностики, как цифровая видеоэндоскопия с применением методов «электронной хромоэндоскопии», флюорисценции, эндоУЗИ, конфокальная и конвенциональная эндоскопии; лучевые методы: КТ, МРТ, ПЭТ, рентген. Применение каждой диагностической методики в отдельности или в сочетании с другой позволяет с высокой степенью достоверности определить наличие патологического процесса.

**Ключевые слова:** рак желудка, современные методы диагностики.

Актуальность проблемы рака желудка обусловлена тем, что он является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний. По данным различных авторов рак желудка занимает четвёртое место в мире среди всех злокачественных образований у человека [16]. Это заболевание имеет высокий показатель смертности (более 700 000 человек в год), что делает его вторым в структуре онкологической смертности после рака легких [2, 13, 39].

В России рак желудка стабильно занимает второе место в структуре онкологических заболеваний [13–15, 39]. Ежегодно в нашей стране регистрируется 48,8 тыс. новых случаев этого заболевания, что составляет немногим более 11% от всех злокачественных опухолей [2, 5]. Как отмечают некоторые авторы РФ прочно удерживает лидирующее положение в мире по смертности от рака желудка (25,1 на 100000), хотя и значительно уступает по уровню заболеваемости таким странам, как Япония, Чили, Китай [17]. Около 45 тыс. россиян ежегодно умирают от рака желудка. Показатель годичной летальности по России составляет 55,3% и имеет стойкую тенденцию к нарастанию [17, 18, 12]. Аналогичные тенденции отмечают и зарубежные авторы [22, 27, 28, 47].

По частоте заболеваемости раком желудка все страны мира распределены на четыре группы:

- 1) страны с наиболее высокой заболеваемостью (Япония, Финляндия, Исландия);
- 2) страны с высокой заболеваемостью (Коста-Рика, Швейцария, Дания);
- 3) страны с низкой заболеваемостью (Парагвай, Таиланд, США);
- 4) страны с самой низкой заболеваемостью (Индонезия, Нигерия).

Россия по частоте заболеваемости раком желудка (36 больных раком желудка на 100000 здоровых) по данной шкале относится ко 2-й группе: в Японии аналогичный

## MODERN METHODS OF TOOL FOR STOMACH CANCER DIAGNOSTICS

Roytberg G.E., Kreymmer V.D., Tarabarin S.A.

Stomach cancer, being one of the most widespread oncological diseases, continues to represent the big clinical interest in respect of early diagnostics. Now in leading clinics of the world wide practical application was found by such modern methods of early diagnostics, as digital videoendoscopy with application of methods «electronic chromoendoscopy», autofluorescence, endoscopic ultrasound, confocal and conventional endoscopies; beam methods: CT, MRI, PET, PET/CT and X-ray. Application of each diagnostic technique separately, or in a combination to another, allows to define presence of pathological process with high degree of reliability.

**Keywords:** stomach cancer, modern methods of tool diagnostics.

показатель составляет 75 на 100000, в США – 5 на 100000 населения [15].

Тревожное положение России среди лидирующих по заболеваемости раком стран обусловлено по мнению ведущих специалистов среди прочих факторов отставанием в современной диагностике предраковых заболеваний органов пищеварения [16, 2, 17, 23].

Среди факторов, способствующих развитию рака желудка, называются особенности диеты и факторы окружающей среды, курение, инфекционный и генетический факторы. Важным фактором развития рака желудка является дуоденогастральный рефлюкс, приводящий к хроническому рефлюкс-гастриту. Риск рака желудка значительно увеличивается через 5–10 лет после операций на желудке, особенно после резекции по Бильрот II в модификации Гофмейстера-Финстерера, способствующих развитию рефлюкса.

В настоящее время доказано, что в абсолютно здоровом желудке рак практически не возникает. Ему предшествует так называемое предраковое состояние: изменение свойств клеток, выстилающих желудок. Чаще всего такое происходит при хроническом гастрите, эрозивно-язвенных процессах, полипах желудка. В качестве фонового заболевания у 94,8% больных раком желудка М.И. Давыдов (2000) констатировал хронический атрофический гастрит [5].

Согласно современным представлениям канцерогенез в желудке рассматривается как мультистадийный и многофакторный процесс эволюции от нормального состояния слизистой желудка до возникновения опухолевых изменений (каскад Корреа) [4, 40]. Основным триггерным механизмом данного каскада является хеликобактерная инфекция [24, 25, 44].

Согласно концепции развития рака желудка тремя ступенями, ведущими к раку, являются: атрофический

гастрит – кишечная метаплазия – дисплазия. Следующая ступень, согласно этой концепции, – собственно карцинома желудка [6, 10, 11, 30, 42, 45].

По современной клинко-морфологической классификации (гистологическая часть сиднейской классификации хронических гастритов, 1990) предраковые состояния слизистой оболочки желудка имеют определенную градацию в зависимости от клеточно-структурных изменений [8, 9, 19, 20, 21, 34].

Начальными структурными изменениями в слизистой оболочке желудка прежде всего является кишечная метаплазия, которая подразделяется на 3 типа: I тип – полная интестинальная метаплазия, структурные изменения по типу слизистой тонкой кишки; II тип – неполная интестинальная метаплазия с подтверждением наличия бокаловидных клеток; III тип – неполная метаплазия колического или энтероколического типа.

Следующий этап развития структурных изменений в слизистой оболочке желудка – дисплазия.

Дисплазию эпителия, особенно слабую и умеренную, бывает трудно дифференцировать от регенераторной пролиферации эпителия при язвах и эрозиях желудка при обострении хронического гастрита [36]. Отличительным признаком регенераторных разрастаний является тенденция к созреванию и нормальной дифференцировке клеток по направлению к поверхности слизистой оболочки, хотя полного созревания клеток не происходит. При повторной биопсии, особенно после лечения, регенераторные изменения слизистой оболочки уменьшаются или исчезают.

Иногда трудно, порой невозможно дифференцировать тяжелую дисплазию от рака. Злокачественные изменения в диспластическом эпителии определяются присутствием злокачественных опухолевых клеток и признаками инвазии. Клеточные изменения имеют ценность лишь тогда, когда злокачественная природа клеток совершенно очевидна. Злокачественные клетки обычно большие, низкодифференцированные, полиморфные, с большим ядром и выраженным ядрышком. Обычно присутствуют атипические митозы. Если такие клетки расположены лишь в пределах желез – это соответствует карциноме *in situ*. Теоретически рак желудка должен начинаться как карцинома *in situ*. Практически «чистая» карцинома *in situ* без инвазии в строму наблюдается редко, подтверждая высокую инвазивность большинства форм рака желудка [33]. Поскольку на практике фактически невозможно исключить инвазию, особенно по биопсийному материалу, диагноз «карцинома *in situ*» желателен не употреблять. При подобных изменениях лучше говорить о тяжелой дисплазии с подозрением на рак. Повторная биопсия в таких случаях должна быть проведена с минимальным интервалом, чтобы уточнить характер изменений.

Определенным признаком злокачественности является инвазия в строму, хотя бы маленькая и неглубокая. Ее следует всегда тщательно искать, исследуя максимально возможное количество срезов. Если инвазия ограничивается слизистой оболочкой, то это уже не карцинома *in situ*, а внутрислизистый рак.

Эпителиальная дисплазия – морфологический маркер повышенного риска возникновения рака, однако, степень этого риска еще не установлена. До настоящего времени отсутствуют убедительные данные, позволяющие на основании современных методов (включая электронную микроскопию, радиоавтографию, цитофотометрию и др.) достоверно определить, являются ли в данном случае диспластические изменения обратимыми или они перейдут в рак. Наиболее достоверные сведения могут быть получены на основании динамического наблюдения за течением эпителиальной дисплазии. Пока такие сведения немногочисленны и результаты их в значительной степени противоречивы.

По-видимому, в большинстве случаев слабая и умеренная дисплазия подвергается обратному развитию или остается стабильной, хотя несомненна возможность прогрессирования части этих изменений в рак. Тяжелая дисплазия также может подвергаться обратному развитию, однако вероятность ее перехода в рак достаточно велика (до 75% и выше).

В практической работе особое внимание должно уделяться умеренной и тяжелой дисплазии. В 1984 г. патологоанатомы, входящие в Международную группу по изучению рака желудка (JSGG), предложили сохранить термин «дисплазия» только за умеренными и тяжелыми ее формами, подчеркивая этим высокую степень опасности их малигнизации [1]. Слабая дисплазия, которую трудно отличить от регенераторных изменений, отнесена к гиперплазии.

В среднем от предрака до рака проходит от 10 до 20 лет. На начальной стадии рака в желудке появляется небольшая опухоль размером меньше 2 см. Постепенно она увеличивается, растет вглубь (прорастает все слои стенки желудка) и вширь (расползается по поверхности желудка). Опухоль желудка может нарушать пищеварение. В случае, если она располагается на границе с 12-перстной кишкой (в районе привратника) она будет препятствовать прохождению пищи в кишечник. Располагаясь вблизи пищевода, будет мешать попаданию пищи в желудок. В результате человек начинает резко худеть. Прорастая стенку желудка, опухоль переходит на другие органы: толстую кишку и поджелудочную железу.

Рак желудка отличается склонностью к раннему появлению большого числа метастазов: некоторые раковые клетки отделяются от исходной опухоли и распространяются по организму (например, вместе с током крови и лимфы), образуя новые опухолевые узлы (метастазы). При раке желудка метастазы чаще всего поражают лимфатические узлы и печень. Кроме того, могут поражаться яичники, жировая клетчатка, брюшина, пупок, кости, легкие и др. В итоге нарушается работа всех поврежденных органов, что в конечном итоге приводит к смерти.

### Клинические проявления рака желудка

Опухоль малых размеров чаще всего существует бессимптомно. Лишь в некоторых случаях у больных может отмечаться:

- снижение аппетита;



- изменение пищевых пристрастий: отвращение к мясным и рыбным продуктам;
- повышение температуры, чаще до субфебрильных величин – 37–38° С.;
- анемия.

По мере роста опухоли появляются новые симптомы:

- ощущение тяжести в животе после еды, тошнота и рвота, быстрая насыщаемость;
- нарушение стула (поносы, запоры);
- боли в верхней половине живота, опоясывающие боли, отдающие в спину (при распространении опухоли в поджелудочную железу);
- увеличение размеров живота, асцит;
- похудание;
- при разрушении опухолью сосудов возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения.

Метод современной эндоскопии, осуществляемый под местной анестезией или внутривенной седацией, не вызывая ухудшения состояния пациентов, даже в условиях амбулаторного приема, дает возможность произвести визуальную оценку изменений слизистой оболочки обследуемого органа, определить характер и распространенность поражения, получить материал для морфологического и иммуногистохимического исследования, а при применении современных цифровых технологий, – и верифицировать характер большинства поражений. Применение морфологического исследования биопсийного материала позволяет в дополнение к этому разграничить формы и определить стадии патологического процесса. По мнению как отечественных, так и зарубежных авторов, рутинная эндоскопия, в том числе с морфологическим исследованием биопсийного материала и на Нр, является одним из самых ценных методов диагностики рака и предраковых состояний различных отделов пищеварительного тракта [23, 7, 31].

В течение последнего десятилетия, по мере усовершенствования технологий, появились новые цифровые видеоэндоскопические системы с применением метода «электронной хромоскопии», позволяющие не только осматривать слизистую оболочку, выявляя очаги воспаления и/или деструкции, но и визуально, с большой достоверностью, определять очаги возможных структурных изменений: узкоспектральная эндоскопия – Narrow Band Imaging (NBI), EXERA-II, OLIMPUS, узкоспектральная эндоскопия с аутофлюоресценцией (LUCERA, OLYMPUS), Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE), конвенциональные, лазерные конфокальные эндомикроскопы «Pentax» (Япония), и лазерные конфокальные системы «Cellvizio – miniprobe», производства «Mauna Kea Technologies» (Франция) [26, 29, 32, 37, 38, 43, 46]. 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.

Не потерял своей актуальности и рентгенологический метод исследования с помощью контрастного исследования

желудочно-кишечного тракта. Как правило, в настоящее время рентгенологическое исследование сочетается с эндоскопией желудка, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, применением методов виртуальной и конвенциональной эндоскопии [29, 32]. Эта сочетанная методика дает возможность выявлять наряду с эндофитными опухолями образования, имеющие интрамуральный и/или экзофитный характер распространенности.

Наиболее информативными, эффективными и современными методами диагностики многих заболеваний внутренних органов, в том числе органов пищеварения во всем мире в настоящее время считаются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). При определенной клинико-диагностической необходимости применяют сочетания методов: ПЭТ+КТ, ПЭТ+МРТ [35, 41].

При КТ применяется специальная рентгеновская техника, дающая возможность делать снимки под разными углами. Таким образом, получается детальная информация об органах и тканях. Выясняется, насколько распространен рак желудка, имеются ли метастазы в других органах.

МРТ позволяет исследовать организм послойно, но при этом вместо излучения используются мощные магниты.

В ряде случаев медики прибегают к диагностической лапароскопии. Этим методом можно оценить вероятность удаления опухоли и ее распространенность по брюшной полости. Кроме того, с помощью специального устройства можно сделать биопсию или взять жидкость для исследования.

ПЭТ – наиболее диагностически значима для выявления опухолей лимфатической природы и лимфодиссеминированных процессов.

Представленные выше диагностические технологии в настоящее время нашли широкое практическое применение в ведущих клиниках мира, в том числе: США, Израиль, Германия, Япония, Швейцария [3]. Применение каждой диагностической методики в отдельности, или в сочетании с другой, позволяет с высокой степенью достоверности определить наличие патологического процесса.

Таким образом, в качестве современных методов современной адекватной и всеобъемлющей инструментальной диагностики онкологических процессов органов пищеварения, вне зависимости от характера процесса и его локализации в ведущих медицинских центрах мира используют:

- современные цифровые видеоэндоскопические комплексы с применением методов «электронной хромоскопии», флюоресценции, эндоУЗИ, конфокальной и конвенциональной эндоскопии;
- лучевые методы: КТ, МРТ, ПЭТ, рентген;
- УЗИ.

#### Литература

1. Аденома желудка. Дисплазия слизистой желудка. [Электронный ресурс]. meduniver.com/Medical/gistologia/255.html.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. Consilium medicum. Серия «Современная онкология». 2001; 3 (4): 141–152.

3. Гастроэнтерология в Израиле. [Электронный ресурс]. www.israelmedic4u.ru.
4. Горелик Г.Л. Клинико-морфологическая характеристика хронического атрофического гастрита с иммунопатологическим компонентом. Материалы II междунациональной (IX итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия; 2011: 50–54.
5. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Consilium medicum. Серия «Современная онкология». 2000; 2 (1): 4–13.
6. Драгомирецкая Н.В., Заболотная И.Б., Малыхина Т.И., и др. Состояние гастродуоденальной системы у больных хроническим гипоацидным гастритом. Сб. материалов 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008». Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». 2008; 2-3: абстракт 112: М33.
7. Мавв И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. РЖГГК. 2006; 4: 38–48.
8. Мандриков В.В. Классификация и диагностика форм хронического гастрита. [Электронный ресурс]. 2006; www.volgograd.ru/theme/medic/diagnostika/yendoskopiya/28312.pub.
9. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит. Лечащий врач. 2003; 5: 24–31.
10. Павлович И.М., Литовский И.А. Обоснованность выделения клинико-морфологических форм хронического неатрофического и атрофического гастрита. Сб. материалов 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008». Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». 2008; 2-3: абстракт 319: М92.
11. Павлович И.М., Литовский И.А. Оценка обоснованности выделения основных патогенетических форм хронического гастрита. Сб. материалов 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008». Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». 2008; 2-3: абстракт 320: М92.
12. Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А., и др. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка при предраке и раннем раке желудка. [Электронный ресурс]. Материалы VI Японско-Российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта». М.; 2004; www.endoscopy.ru.
13. Рак желудка – заболеваемость, клиника, диагностика [Электронный ресурс]. www.tumor.su.
14. Рак желудка [Электронный ресурс]. www.yalmed.com/onco\_checkup.asp.
15. Рак желудка [Электронный ресурс]. www.medportal.ru/enc/oncology.
16. Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия (ФДТ) при раннем раке желудка и инкурабельных больных [Электронный ресурс] // Материалы VI Японско-Российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта». М.: 2004; www.endoscopy.ru.
17. Хвастунов Р.А., Данилов С.П. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения. Consilium Medicum. 2007; 9 (1): 58–72.
18. Хреников Б.Н., Серегина Е.Е. Результаты длительного амбулаторного диспансерно-динамического наблюдения за больными с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка, ассоциированными с хеликобактер пилори [Электронный ресурс]. Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта: материалы VI Японско-Российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта. М.; 2004; www.endoscopy.ru.
19. Хронические гастриты. Классификация. Этиология. Патогенез [Электронный ресурс]. www.eurolab.ua/ru/information/articles/eurolab.mht.
20. Цимерман Я.С. Проблема хронических гастритов. Клини. Мед. 2008; 86 (5): 13–21.
21. Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. Gastrointest Endosc. 2008; 67 (7): 1019–1020.
22. Bartschewsky W.Jr., Martini M.R., Masiero M., et al. Effect of Helicobacter pylori infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. Scand J Gastroenterol. 2009; 44 (2): 153–161.
23. Cheung T.K., Wong B.C. Treatment of Helicobacter pylori and prevention of gastric cancer. J Dig Dis. 2008; 9 (1): 8–13.
24. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am j Surg Pathol. 1995; 19: 37–43.
25. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 2007; 133: 659–672.
26. Ezoie Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying Narrowband Imaging Is More Accurate than Conventional White-Light Imaging in Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer. Gastroenterology. 2011.
27. Ferrante JM, Ohman-Strickland P, Hahn KA, et al. Self-report versus medical records for assessing cancer-preventive services delivery. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17 (11): 2987–2994.
28. Forné M, Fernández-Bañares F, González-Mínguez C, et al. Lack of clinical usefulness of Das-1 monoclonal antibody and mucin expression as risk markers of gastric carcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia. Am J Clin Pathol. 2009; 131 (1): 99–105.
29. Furukawa K., Miyahara R., Itoh A., et al. Diagnosis of the Invasion Depth of Gastric Cancer Using MDCT With Virtual Gastroscopy: Comparison With Staging With Endoscopic Ultrasound. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(4): 867–875.
30. Gheorghe C. Narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of malignant and premalignant gastrointestinal lesions. J Gastrointest Liver Dis. 2006; 15 (1): 77–82.
31. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. Int J Cancer. 2011 Sep 14. doi: 10.1002/ijc. 26430.
32. Ince AT, Senateş E, Bahadır O, et al. Conventional video-gastrosopes for the recognition of early gastric cancers. Hepatogastroenterology. 2011; 58(107-108): 1081-5.
33. Jeong O., Ryu SY, Jeong MR, et al. Accuracy of macroscopic intraoperative diagnosis of serosal invasion and risk of over- and underestimation in gastric carcinoma. World J Surg. 2011; 35 (10): 2252–2258.
34. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, et al. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. Gastrointest Endosc. 2006; 64 (2): 155–166.
35. Kawaguchi T., Ichikawa D., Komatsu S., et al. Clinical evaluation of JCGC and TNM staging on multidetector-row computed tomography in preoperative nodal staging of gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2011; 58(107-108): 838-41.
36. Lee JR, Chung WC, Kim JD, et al. Differential LINE-1 Hypomethylation of Gastric Low-Grade Dysplasia from High Grade Dysplasia and Intramucosal Cancer. Gut Liver. 2011; 5(2): 149-53.
37. Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Endoscopic methods. Recent Results Cancer Res. 2011; 185: 185–199.
38. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Diagnosis of Undifferentiated Type Early Gastric Cancers by Magnification Endoscopy With Narrow-band Imaging. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(8): 1262–1269.
39. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.
40. Ruge M, Correa P, Dixon MF et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1249-59.
41. Sim SH, Kim YuJ, Oh D-Y, et al. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence. BMC Cancer 2009; 9: 73 doi:10.1186/1471-2407-9-73.
42. Soesan M. Отдаленные последствия гастрита, вызванного Helicobacter pylori. PMЖ. medinet.ru/spec/gastro/53.php
43. Tada K, Oda I, Yokoi C, Taniguchi T. Pilot study on clinical effectiveness of autofluorescence imaging for early gastric cancer diagnosis by less experienced endoscopists. Diagn Ther Endosc. 2011; 2011: 419136.
44. Tanko MN, Manasseh AN, Echejoh GO, et al. Relation between Helicobacter pylori, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. Niger J Clin Pract. 2008; 11 (3): 270-274.
45. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. Endoscopy. 2006; 38 (8): 819–824.
46. Wang C, Li Y, Liu G, et al. Fiber confocal back-scattering micro-spectral analysis for single cell. Technol Cancer Res Treat. 2011;10 (5): 457–463.
47. Zepeda-Gomez S, Camacho J, Oviedo-Cardenas E, Lome-Maldonado C. Gastric infiltration of diffuse large B-cell lymphoma: endoscopic diagnosis and improvement of lesions after chemotherapy. World J Gastroenterol. 2008; 14 (27): 4407–4409.

### Контактная информация

Креймер В.Д.  
Тел.: +7 (903) 741-52-56  
e-mail: KreymerVD@mail.medicina.ru, kvd-63@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Саржевский В.О., Смирнова Е.Г.

УДК: 615.28:616-052-006-092-084

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

### Резюме

Представлены современные данные о мукозитах, наиболее часто развивающихся осложнениях химиотерапии у больных, страдающих онкологическими заболеваниями. Претерпевшие в последнее десятилетие изменения представлений о патогенезе данного осложнения, подходах к оценке тяжести поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, профилактике и лечении мукозитов могут быть интересны онкологам, гематологам и врачам других специальностей, принимающих участие в лечении онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** онкология, мукозит, химиотерапия, лучевая терапия.

### PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, PREVENTION AND TREATMENT OF MUCOSITIS IN PATIENTS WITH CANCER

Sarzhovsky VO, Smirnova EG

Modern data on mucositis and most common complications of chemotherapy in patients with cancer are presented. The new perspectives and scope on the pathogenesis of this complication, the approaches to assess severity of lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, prevention and treatment of mucositis may be of high interest for oncologists, hematologists and other specialist involved in management of patients with cancer.

**Keywords:** oncology, mucositis, chemotherapy, radiation therapy.

Мукозиты – воспалительное и/или язвенное повреждение слизистой ротовой и/или слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие проведения противоопухолевой терапии [4].

Мукозиты – одно из самых частых осложнений, встречающихся при проведении высокодозной химиотерапии. Частота развития приближается к 100% у пациентов, получающих различные режимы высокодозной химиотерапии перед трансплантацией костного мозга, и у пациентов с впервые выявленным острым лейкозом при проведении первого (индукционного) курса химиотерапии. У пациентов с солидными опухолями, получающих полихимиотерапию, частота встречаемости мукозитов составляет 25–33% [3, 16]. Значение мукозитов может быть недооценено некоторыми клиницистами, в то время как для пациентов, получающих химиотерапию, развитие мукозитов является самым тяжелым и изнуряющим осложнением.

Мукозиты в свою очередь могут привести и к значительным финансовым затратам. Так эксперты ВОЗ установили, что примерно 22% пациентов с солидными опухолями с мукозитами 3–4 степени требуют проведения полного парентерального питания. Наличие повреждения слизистой ротовой полости, колонизация слизистой бактериями, вирусами, грибами, являются факторами риска для генерализации инфекции и развития сепсиса, особенно у пациентов с нейтропенией. Мукозиты 3–4 степени увеличивают в 2 раза риск перевода пациентов в отделения интенсивной терапии и удлиняют сроки госпитализации при проведении очередного курса химиотерапии в среднем на 7 суток [7].

Эффективность любой химиотерапии зависит от строгого соблюдения установленных сроков введения и

доз химиопрепаратов. Развитие мукозитов 3–4 степени приводит к необходимости уменьшения доз цитостатиков и, соответственно, снижает эффективность лечения.

Исторически развитие мукозитов связывалось с непосредственным цитотоксическим действием химиопрепаратов или лучевой терапии не только на опухолевые клетки, но и на быстро делящиеся нормальные клетки (в частности, эпителиальные клетки). В целом, патогенетическая цепочка развития мукозита состояла из ниже перечисленных звеньев. Обусловленное противоопухолевой терапией неспецифическое повреждение ДНК в клетках подслизистого слоя прекращает процессы физиологической регенерации эпителия. При соответствующем угнетении репарационных процессов и гибели клеток эпителиального покрова наступает фаза язвобразования. В последующем происходит колонизация бактериальной флоры, что ведет к вторичной инфекции изъязвленной слизистой. Именно вторичная инфекция являлась определяющим фактором в развитии мукозита, его длительности и перспектив излечения. Соответственно, мукозит рассматривался как исключительно инфекционный процесс, что предполагало соответствующую лечебную тактику. В настоящее же время доказано, что инфекция является второстепенным фактором в развитии мукозита, а противoinфекционный вектор – не основной в лечебной тактике.

В последние 10–12 лет были получены новые данные, изменившие взгляд на патогенез мукозитов и подходы к их лечению. Было доказано, что еще до развития каких-либо клинических проявлений мукозитов первые морфологические изменения выявляются в подслизистом слое. Повреждение, апоптоз фибробластов, эндотелиальных клеток развиваются гораздо раньше гибели эпителио-

цитов [13]. Данный факт натолкнул исследователей на мысль, что вышеназванные клетки подслизистого слоя оказывают влияние на развитие эпителиальных клеток. В последующем было доказано, что эндотелиоциты продуцируют молекулу (названную фактором роста кератиноцитов (ФРК)), которая является триггером роста и дифференцировки эпителиоцитов [25]. Прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова, соответственно гибель подслизистых эндотелиоцитов прекращает поступление физиологических сигналов развития эпителия и приводит к его истончению и язвообразованию. Еще одним важным открытием для понимания патогенеза мукозитов явились данные о роли провоспалительных цитокинов в развитии данного осложнения. Уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин – 6 (IL-6), интерлейкин-1 бета (IL-1b)) повышаются еще до того, как выявляются морфологические и клинические изменения тканей эпителия.

Полученные новые данные позволили выстроить патогенетическую модель развития мукозитов [17, 20]. Данная модель предполагает ряд последовательных стадий:

#### **Начальная стадия («инициация»)**

На данной стадии после прямого действия повреждающего фактора (химиотерапии или лучевой терапии) происходит изменение структуры ДНК. Это приводит к быстрой клеточной гибели базальных эпителиоцитов и клеток подслизистого слоя, но клоногенная клеточная смерть наблюдается только у небольшого числа поврежденных клеток и не является достаточной, чтобы в последующем определить все клинические проявления мукозита. Важной особенностью этой стадии является образование свободных кислородных радикалов, которые в свою очередь повреждают соединительную ткань, ДНК, клеточные мембраны, стимулируют макрофаги.

#### **Ответ на первичное повреждение**

Данная стадия характеризуется дисрегуляцией генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов, а также генов, отвечающих за апоптоз. Функции генов изменяются под воздействием так называемых факторов транскрипции. Из наиболее значимых и изученных факторов транскрипции при мукозите является ядерный фактор каппа-В (NF-κB). Концентрация этого фактора повышается после проведения противоопухолевой терапии. NF-κB регулирует экспрессию почти 200 генов, многие из которых могут играть важную роль в развитии мукозитов [18]. Так NF-κB является важным регулятором синтеза провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6, IL-1b. Увеличение уровней этих цитокинов в тканях и периферической крови коррелирует с негематологической токсичностью химио- и лучевой терапии. Снижение продукции этих цитокинов приводит к снижению частоты и тяжести мукозитов в экспериментальных условиях.

NF-κB также может изменять функцию генов семейства BCL-2, отвечающих за апоптоз. Изменение (в данном случае – активация) функции указанных генов могут ускорять программируемую клеточную гибель.

Кроме того, повышение под воздействием противоопухолевого лечения активности таких ферментов как сфингомиелиназа и керамид-синтетаза, ускоряет апоптоз по керамидному пути.

#### **Передача сигнала**

Особенностью этой стадии является реализация каскада событий, запущенных на первых двух стадиях. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности TNF, в свою очередь может активировать NF-κB [18] и сфингомиелиназу [1] и вновь запускать цепь событий, происходящих во второй стадии. Все это приводит не только к усилению повреждения тканей, но и к увеличению продолжительности тканевой гибели в течение нескольких дней после окончания противоопухолевой терапии.

#### **Изъязвление**

Клинически эта стадия наиболее значимая. Язвы при мукозитах, как правило, глубокие, обширные и болезненные. Они обычно покрыты псевдомембраной, состоящей из разрушенных клеток и фибрина. Наличие псевдомембраны является благоприятной средой для присоединения вторичной инфекции и, как следствие, проникновения микроорганизмов в кровеносное русло. В свою очередь продукты бактериальной клеточной стенки являются стимуляторами провоспалительных цитокинов макрофагами, что усугубляет клиническую картину мукозита.

#### **Заживление**

В большинстве случаев язвы заживают через 2–3 недели после окончания химиотерапии. Из всех стадий развития мукозита эта стадия наименее изучена. Известно, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), синтезирующаяся фибробластами и эндотелием сосудов, может способствовать восстановлению подслизистого слоя за счет стимуляции ангиогенеза [19]. Примечательно, что даже после полного восстановления эпителия структура подслизистого слоя не идентична структуре, имевшей место до начала химиотерапии.

Важным аспектом предупреждения развития мукозитов является выделение факторов риска. Они могут быть обусловлены как проводимой терапией: вид лечения (химиотерапия, лучевая терапия или сочетание химио-лучевой терапии), дозы химиопрепаратов, способ их введения, вид химиопрепарата (цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфан, метотрексат, мелфалан), так и особенностями пациента: пол (чаще у женщин), возраст, наличие сопутствующей патологии, санация ротовой полости. Риск развития мукозитов зависит и от количества курсов химиотерапии, т.к. препараты имеют

кумулятивный эффект. Другим важным фактором риска могут рассматриваться генетические особенности (полиморфизм), которые могут изменять ответ на химиотерапию. Например, метаболизм метотрексата связан с геном MTHFR, который в свою очередь имеет 3 варианта полиморфизма (CC, CT и TT). Ulrich и соавт. в своей работе показали, что при проведении профилактики РТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга метотрексатом у 220 пациентов с хроническим миелолейкозом риск развития мукозита значительно выше при наличии варианта TT гена MTHFR [23].

Клинические проявления мукозитов в целом однородны и обычно не зависят от вида противоопухолевого лечения ввиду универсальности патогенетических механизмов. Вид и интенсивность противоопухолевого воздействия определяют главным образом тяжесть проявлений мукозита. К основным клиническим признакам мукозита относятся: боль в полости рта различной интенсивности, сухость во рту, невозможность адекватного приема пищи, боли в эпигастрии и околопупочной области, вздутие, тяжесть в животе, частый жидкий стул,

симптомы желудочного или кишечного кровотечения, парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой (см. рис. 1). Крайним проявлением мукозита является обширный некроз слизистых, как правило, заканчивающийся летальным исходом. У пациентов с нейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего с септического шока.

Для оценки степени тяжести мукозита используются в основном 2 шкалы: шкала токсичности NCI CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) и критерии ВОЗ (табл. 1).

Лечение мукозитов является не легкой задачей, как для врача, так и больного, хотя успехи в понимании патогенетических механизмов этого осложнения открыли новые терапевтические возможности. Наиболее значимым достижением последних лет в лечении мукозитов явилось клиническое использование фактора роста кератиноцитов-1 (палифермин) [21].



Рис. 1. Мукозит полости рта пациента с неходжкинской лимфомой после высокодозной химиотерапии

Табл. 1. Критерии степени тяжести мукозитов

Степень тяжести	Клинические проявления		WHO
	NCI-СТС		
	клиническая	функциональная	
I	Гиперемия слизистой оболочки	Минимальные симптомы, питание не нарушено; минимальные нарушения дыхания, не ограничивающие физическую активность	Болезненность, гиперемия слизистой
II	Единичные эрозии слизистой оболочки	Есть симптомы, но возможен прием пищи и глотание, требуется изменение диеты; нарушения дыхания, проявляющиеся при физической нагрузке, но не ограничивающие ежедневную активность	Наличие язв, но возможно принимать твердую пищу
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме	Невозможен адекватный прием пищи и жидкости через рот; нарушения дыхания, ограничивающие ежедневную активность	Возможно принимать только жидкую пищу
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения	Симптомы связанные с опасными для жизни последствиями	Питание невозможно
V	смерть	смерть	

Наиболее часто цитируемым в настоящее время практическим руководством по профилактике и лечению мукозитов являются клинические рекомендации, разработанные Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) [10]. Большая часть этих рекомендаций посвящено профилактике и лечению мукозитов ротовой полости.

Профилактика и лечение мукозитов ротовой полости включают в себя несколько важных аспектов:

- адекватное питание;
- купирование болевого синдрома;
- деконтаминация флоры ротовой полости;
- профилактика сухости во рту;
- профилактическая криотерапия;
- терапевтическое использование фактора роста кератиноцитов.

Пациентам с мукозитами назначается пища в жидком и полужидком виде. При развитии тяжелых мукозитов иногда требуется профилактическая установка желудочного зонда. Больным, получающим высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией костного мозга, как правило, требуется проведение полного парентерального питания.

Боль является самым важным клиническим симптомом мукозитов. Она значительно нарушает процесс питания, возможность проведения гигиены ротовой полости и, конечно, ухудшает качество жизни пациентов. При наличии легких, неострых болей в ротовой полости лечение начинают с полосканий (физиологический раствор, раствор соды, вода). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, раствор лидокаина 2%). При наличии обширных болезненных язв к лечению добавляют анальгетики. Согласно рекомендациям MASCC/ISOO рекомендуется с обезболивающей целью назначать морфин пациентам после трансплантации костного мозга (периферических стволовых клеток).

Колонизация микроорганизмами поврежденной слизистой приводит к обострению и усугублению мукозита. Соответственно, деконтаминация микробной флоры является важным элементом лечения мукозитов полости рта. В контексте мукозита под деконтаминацией, главным образом, подразумевается строгое соблюдение гигиенических мероприятий. Многочисленные исследования показали, что гигиена ротовой полости может значительно уменьшить тяжесть мукозитов [6]. Кроме того, деконтаминация ротовой полости за счет уменьшения тяжести мукозитов может снижать риск бактериемии и сепсиса. Эксперты MASCC/ISOO рекомендуют чистку зубов мягкой зубной щеткой 2 раза в день, чистку зубной нитью 1 раз в день и частые полоскания ротовой полости растворами, не содержащими медикаментов: физиологическим раствором, раствором соды. Температура растворов может варьировать по желанию пациентов. Использование растворов хлоргексидина не

показало преимуществ в уменьшении тяжести мукозитов [2], что послужило основанием экспертам MASCC/ISOO не рекомендовать растворы хлоргексидина для профилактики и лечения мукозитов полости рта.

Ксеростомия, субъективно проявляющаяся сухостью во рту, и гипосаливация – частые симптомы у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение. Специфического лечения этих симптомов не существует. Больным следует рекомендовать чаще пить воду мелкими глотками, полоскать рот раствором соды, использовать жевательную резинку, не содержащую сахар. В ряде случаев может рассматриваться вопрос о введении холиномиметиков.

Профилактическая криотерапия подразумевает рассасывание кубиков льда во рту во время введения химиопрепарата. Патогенетическое обоснование профилактической криотерапии заключается в меньшем воздействии внутривенно вводимого цитостатика на слизистую полости рта за счет спазма сосудов ротовой полости при ее охлаждении. Эксперты MASCC/ISOO рекомендуют использовать профилактическую криотерапию у пациентов, получающих болюсно химиопрепараты с высоким риском развития мукозитов: высокие дозы мелфалана, болюсное введение 5-ФУ, болюсное введение эдатрексата [12]. Лед следует начинать рассасывать за 5 минут до начала введения химиопрепаратов. Продолжительность криотерапии – обычно не более 30 минут. Метод эффективен лишь при болюсных или коротких введениях цитостатиков.

После введения в клиническую практику фактора роста кератиноцитов лечение мукозитов полости рта перестало носить сугубо паллиативный характер. Фактор роста кератиноцитов-1 (палифермин) в настоящее время рекомендован для профилактики и лечения мукозитов у больных со злокачественными новообразованиями кровяной системы, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток или котного мозга [5, 21]. Этот препарат увеличивает толщину эпителия, стимулирует выработку IL-13, снижает ангиогенез и апоптоз. В настоящее время получены данные об эффективности фактора роста кератиноцитов-1 и при химиотерапии солидных опухолей (рак толстой кишки, саркомы, рак головы и шеи) [9, 11, 24].

Профилактика и лечение гастроинтестинальных мукозитов имеет свои особенности. Основные принципы профилактики и лечения гастроинтестинальных мукозитов следующие:

- адекватные питьевой режим и инфузионная терапия;
- адекватное питание;
- учет возможности развития вторичной лактазной недостаточности;
- вероятность возникновения инфекции, вызванной патогенной микрофлорой;
- использование медикаментов, рекомендованных для профилактики и лечения мукозита.

При развитии клинических признаков интестинального мукозита (частый жидкий стул, боли в околопупочной области) в большинстве случаев следует ограничивать количество выпиваемой жидкости. Восполнение потери жидкости и электролитов следует осуществлять с помощью адекватной инфузионной терапии.

Как и в случае с мукозитом ротовой полости при гастроинтестинальном мукозите обеспечение адекватного питания играет очень важную роль. Ввиду того, что прием пищи (даже жидкой) провоцирует абдоминальный болевой синдром и очередной эпизод жидкого стула, при тяжелых мукозитах (диарея 3–4 степени) довольно часто следует назначать частичное, либо полное парентеральное питание.

Так как гастроинтестинальный мукозит часто сопровождается дисбактериоз кишечника, в совокупности с массивной гибелью энтероцитов значительно снижается синтез лактазы. У ряда пациентов ввиду указанной причины может развиваться непереносимость свежего молока (вторичная лактазная недостаточность), отягощающая течение мукозита. При легких формах мукозитов при сопутствующей лактазной недостаточности и желании пациента не отказываться от молока можно рекомендовать прием в пищу кисломолочных продуктов, содержащих минимальное количество лактозы.

Течение гастроинтестинального мукозита может отягощать инфекция, вызванная патогенной микрофлорой. Наиболее частой и прогностически опасной является инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*. В последние годы отмечается рост клостридиальной инфекции у больных, получающих химиотерапию, в частности высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток [22]. Данный факт, возможно, объясняется рутинным использованием фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в качестве деконтаминации кишечника у больных, получающих высокодозную химиотерапию [8, 15]. Основу диагностики колита, вызванного *Clostridium difficile*, составляют качественное или количественное определение клостридиального токсина в кале и микробиологические исследования кала с выделением штамма возбудителя. Для лечения используют метронидазол и ванкомицин внутрь.

В настоящее время известен ряд медикаментов с доказанной эффективностью при проведении профилактики и лечения гастроинтестинального мукозита [14]. Прием внутрь сульфасалазина снижает частоту и тяжесть энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию на органы малого таза. Амифостин (интратректально) эффективен в качестве профилактики постлучевого проктита у больных с раком прямой кишки, получающих стандартные дозы лучевой терапии. Данный препарат, но вводимый внутривенно, уменьшает проявления эзофагита после комбинированной химио- и лучевой терапии больных с немелкоклеточным раком легкого. Ранитидин или омепразол рекомендованы для профилактики эпигастральных болей на фоне полихимиотерапии.

Сукральфат в клизме рекомендован в комплексе лечебных мероприятий хронического постлучевого колита у пациентов с ректальным кровотечением. Октреотид эффективен в лечении диареи при неэффективности лоперамида у больных с мукозитом после стандартной или высокодозной химиотерапии.

## Заключение

Ввиду неуклонного роста онкологической заболеваемости и широкого распространения химио- и лучевой терапии проблема мукозитов становится все более актуальной. Достижения последних лет в понимании патогенетических механизмов развития мукозитов и систематизированный опыт по профилактике и лечению данного осложнения противоопухолевой терапии позволили облегчить судьбу многих онкологических больных. Однако остается еще ряд нерешенных вопросов. В настоящее время отсутствуют прогностические модели, которые позволяли бы клиницистам выделять больных с солидными опухолями в группу с высоким риском развития тяжелого мукозита. Не существует общепринятых шкал по оценке тяжести гастроинтестинального мукозита. Набор имеющихся терапевтических возможностей профилактики и лечения мукозитов в целом все-таки остается достаточно скромным. Актуальность вышеперечисленных тем вдохновляет ученых и клиницистов к дальнейшим исследованиям в этом направлении.

## Литература

- Andrieu-Abadie N. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis / Andrieu-Abadie N, Levade T. // *BiophysActa* 2002; 1585: 126–134.
- Barasch A. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. / Barasch A, Elad S, Altman A et al. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14(6): 528–532.
- Bellm LA. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. / Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. // *Support Care Cancer* 2000; 8: 33–39.
- Brown CG. Clinical consequences of oral mucositis. / Brown CG, Wingard J. // *SeminOncolNurs*. 2004 Feb; 20(1):16-21.
- Bultzingslowen I. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. / Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14 (6): 519–527.
- Cheng KK. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. / Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM et al. // *Eur J Cancer* Nov; 2001 37(16): 2056–2063.
- Elting LS. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. / Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. // *Cancer* 2003; 98: 1531–1539.
- Hagiwara S. Altered gut bacterial flora and organic acids in feces of patients undergoing autologous stem cell transplantation with quinolone-based antibacterial prophylaxis. / Hagiwara S, Hagiwara S, Asahara T et al. // *GanTo Kagaku Ryoho*. 2010 Jun; 37(6): 1075-9.
- Henke M. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. / Henke M, Alfonsi M, Foa P et al. // *JClinOncol*.2011 Jul 10; 29(20): 2815-20. Epub 2011 Jun 13.
- Keefe DM. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. / Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. // *Cancer* Mar 1; 2007 109(5): 820–831.
- Meropol NJ. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. / Meropol NJ, Somers RA, Gutheil J et al. // *JClinOncol*.2003 Apr 15; 21(8): 1452-8.
- Migliorati CA. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. / Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14(6): 533–540.

13. Paris F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. / Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. // *Science* 2001; 293: 293–297.
14. Peterson D.E. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. / Peterson D.E., Bensadoun R-J, Roila F. // *Annals of Oncology* 21: 261–265, 2010.
15. Ralf-Peter Vonberg. Clostridium difficile: a challenge for hospitals. European Center for Disease Prevention and Control. Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology: IHE. Retrieved 27 July 2009.
16. Silverman S. Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *O Support Oncol* 2007; 5 (suppl 1): 13–21.
17. Sonis ST. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. / Sonis ST, Elting LS, Keefe D. et al. // *Cancer* 2004; 1995–2025.
18. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 380–389.
19. Sonis ST. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. / Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, et al. // *Oral Oncol* 2004; 40: 170–176.
20. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncology* 2007; 5: 3–11.
21. Spielberger R. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. / Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. // *N Engl J Med* Dec 16; 2004 351(25): 2590–2598.
22. Toor AA. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. / Toor AA, van Burik JA, Weisdorf DJ. // *BoneMarrowTransplant*. 2001 Dec; 28(12): 1129-34.
23. Ulrich CM. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolatereductase C677T polymorphism. / Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. // *Blood* 2001; 98: 231–234.
24. Vadhan-Raj S. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multi-cycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. / Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S et al. // *Ann Intern Med*. 2010 Sep 21; 153(6): 358-67.
25. Wearing HJ. Keratinocyte growth factor signaling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing. / Wearing HJ, Sherratt JA. // *Math Biosci* 2000; 165: 41–62.

## Контактная информация

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



## ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКУЮ ОПЕРАЦИЮ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кранин Д.Л., Казаков С.П., Федорова Н.И., Назаров Д.А.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

УДК: 616.34:574.43:616.12-089:612.172.5

### Резюме

В статье приведены результаты литературного обзора современного состояния проблемы микробиологических нарушений кишечника у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Рассмотрен патогенез развития изменений микробиоты кишечника и методы коррекции этого состояния. Изложена роль кишечника в развитии послеоперационных осложнений в кардиохирургии.

**Ключевые слова:** дисбиоз кишечника, ишемия, эндотоксин.

Проблема микробиологических нарушений кишечника приобретает в современной медицине все большую актуальность, в том числе в кардиохирургической практике. Каждый год в мире проводится более 800 000 реваскуляризаций миокарда, из них более 80% в условиях искусственного кровообращения (ИК) [13]. Высокая инвазивность таких операций отражается и на функциональном состоянии кишечника, приводя к дисбалансу собственной ему микрофлоры.

Из 26 оперированных кардиохирургических пациентов гипоперфузия слизистой кишечника регистрировалась к концу операции в 16 случаях (62%) (Mythen M.G., 1993) [33].

Интерес к роли кишечника в возникновении послеоперационных осложнений менялся в течение последних десятилетий. Однако последние исследования доказывают роль кишечника в развитии послеоперационных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [24].

В 1993 г. Ваце А.Е. и соавт. проанализировали 5924 пациентов после кардиохирургических операций в St. Louis University Hospital, синдром полиорганной недостаточности развился у 128 больных, смертность при нем составила 78% [15]. По данным Шевченко Ю.Л. с соавт. (2009) синдром полиорганной недостаточности после операций с ИК наблюдается у 11% больных, а летальность при нем достигает 41% [10].

Часть осложнений в кардиохирургии связана с микробиологическими нарушениями кишечника в результате воздействия на пациента серьезных повреждающих факторов, экзогенной и эндогенной природы: хирургическая травма, контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата ИК, интраоперационное нарушение микроциркуляции и вызванная им ишемия, ослабление резистентности макроорганизма, спровоцированное как болезнью, так медикаментозной терапией и системным

### CHANGES INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY UNDER EXTRACORPORAL CIRCULATION

Kranin D.L., Kazakov S.P., Fedorova N.I., Nazarov D.A.

This paper describes a study of changes of intestinal microflora after cardiosurgery. We performed pathogenesis these changes and methods of correction postoperative disbiosis. Presented main factors causing the development of bacterial complications in the gastrointestinal tract in the early postoperative period.

**Keywords:** intestinal disbiosis, ischemia, endotoxin.

влиянием ИК, изменение качества и характера питания во внутрибольничных условиях [1].

Применение ИК, с одной стороны, позволяет оперировать на открытом сердце, с другой – неизбежно приводит к серьезным патофизиологическим нарушениям. Возникающее во время операции снижение объема циркулирующей крови сопряжено с тканевой гипоксией внутренних органов, в том числе кишечника и отражается на его микробиологическом благополучии [17]. Отсутствие механизма саморегуляции кровяного давления в кишечнике приводит к тому, что эпителиальные клетки кишечных ворсин оказываются весьма чувствительны к гипоксии. Местные гемодинамические нарушения и ишемия во время операции, оказывая пагубное воздействие на кишечный эпителий, могут привести к некрозу эпителиальных клеток [24]. Более того, в результате устойчивой вазоконстрикции, гипоперфузия внутренних органов наблюдается даже после восстановления центральной гемодинамики [9, 36]. Таким образом, гемодинамические нарушения кишечника вследствие операции в условиях ИК, являются причиной кишечной дисфункции и дисбиоза [35]. Любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечной стенки, ведет к потере ее барьерной функции с последующей транслокацией бактерий, бактериальных продуктов, таких как эндотоксин (липополисахарид) из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [2, 31, 34, 38]. Транслокация приводит к местной активации иммунокомпетентных клеток, выбросу цитокинов и других медиаторов воспаления [40]. Повреждение слизистой усугубляется, происходят дальнейшие микроциркуляторные нарушения, индуцируя и усиливая поражение других органов [12, 16]. Это осложняет течение ССВО и приводит к дальнейшему повышению кишечной проницаемости [11, 27]. Порочный круг, в котором кишечник играет ключевую роль, замыкается.

Очевидно, что повышение проницаемости кишечной стенки и бактериальная транслокация играют важную роль в развитии синдрома полиорганной недостаточности.

В отечественной и зарубежной литературе описываются многочисленные лабораторные исследования, свидетельствующие о повышении проницаемости кишечной стенки и транслокации после кардиохирургических операций.

Так, значительное снижение IgG и IgM EndoCAb (Endotoxin-core antibody) были зафиксированы при аортокоронарном шунтировании (Barclay G.R, 1990), резекции аневризмы аорты (Halliday M.I., 1994), протезировании клапанов (Hamilton-Davies C., 1998) [14, 24, 26]. Снижение показателей EndoCAb в результате специфического связывания с эндотоксином выступает как доказательство системного освобождения эндотоксина после кардиохирургических операций [29, 37]. Источником эндотоксина (липополисахарида) – основного компонента внешней оболочки грамотрицательных бактерий – выступает кишечник. Следовательно, при дисбиозе кишечника и массовой гибели микроорганизмов происходит высвобождение эндотоксина. Барьерная функция кишечника, которая должна предотвращать проникновение потенциально опасной флоры в кровоток, после кардиохирургической операции – нарушена, что приводит к транслокации ЛПС, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь.

В другом исследовании (Rothenburger M., 2001), которое включало 100 пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда с ИК, также показано снижение показателей EndoCAb во время и после операции, связанное с эндотоксемией [38].

Таким образом, снижение значений EndoCAb при кардиохирургических операциях подтверждает факт микробиологических нарушений кишечника, снижения его барьерной функции и транслокации бактериальных компонентов. В данном случае показатели EndoCAb выступают в роли маркера эндотоксинового воздействия. Кроме того, степень падения IgG и IgM EndoCAb имеет прогностическое значение исхода операции и адекватности терапии, что подтверждается различными клиническими исследованиями [18, 30, 32, 33]. Интересно, что исследование (Eugene W, 2006), которое включало 475 пациентов после реваскуляризации миокарда с ИК, доказало взаимосвязь низких значений EndoCAb до операции и более низкой пятилетней выживаемости [22].

Braun J. с соавт. (2007) провели проспективное исследование, в которое было включено 146 больных после реваскуляризации миокарда с ИК, снижение значений EndoCAb было более значительным в группе пациентов, у которых впоследствии развивался синдром ПОН [17].

Таким образом, освобождение эндотоксина в кишечнике рассматривается в настоящее время как пусковой механизм запуска ССВО [15, 17, 20, 41], при эндотоксемии усиливается выброс цитокинов, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

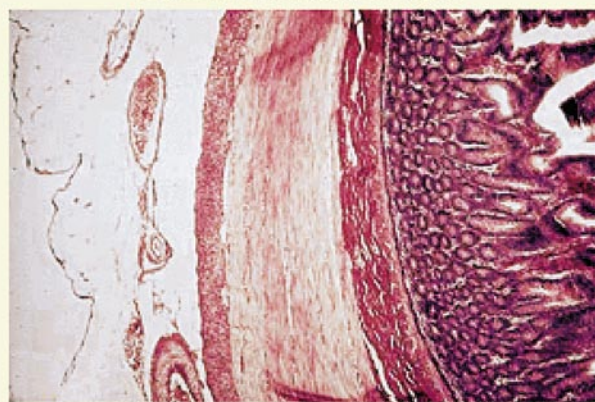
происходит активация комплемента, плазминогена, нейтрофилов, синтеза брадикинина и гиперкоагуляции [5, 21, 35, 41]. Низкие значения предоперационного EndoCAb имеют плохое прогностическое значение для пациентов после кардиохирургических операций [23, 25].

По литературным данным, изменения в кишечнике у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда с ИК, могут включать как атрофию слизистой, стрессовые изъязвления, так и микробиологические нарушения, синдром бактериального роста, ухудшение барьерной функции, повышение проницаемости и бактериальной транслокации кишечника. Послеоперационное нарушение микробиологического равновесия кишечника, и как следствие активация условно-патогенной микрофлоры (УПМ) может существенно осложнить течение основного заболевания и заметно отсрочить выздоровление.

Согласно отраслевым стандартам «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004 от 09.06.2003) дисбактериоз кишечника определен как клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [6].

Нарушение нормальной микрофлоры кишечника после операций характеризуется исчезновением или снижением числа облигатных ее представителей и увеличением популяционного уровня УПМ (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida* и др.) В итоге такие микробные дисбиозные ассоциации не в состоянии выполнить защитные и физиологические функции в кишечнике, которые они осуществляли в условиях нормобиоценоза [1, 7].

#### Строение стенки кишечника



1. Слизистый слой
2. Подслизистый слой
3. Мышечный слой
4. Наружный слой (адвентиция)

Рис. 1. Строение стенки кишки

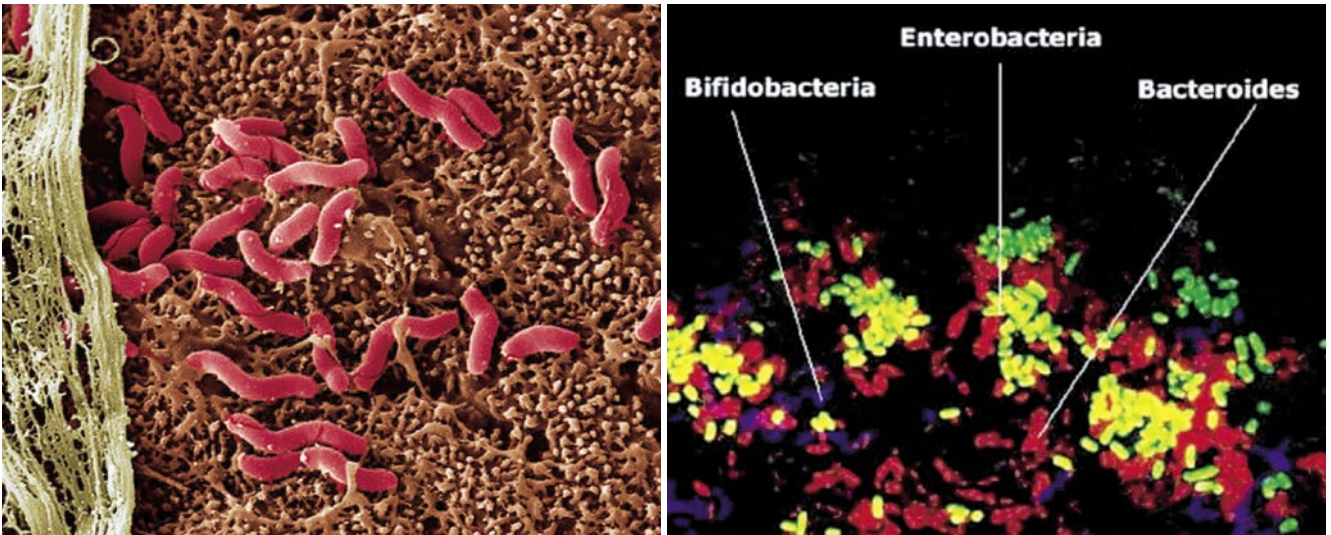


Рис. 2. Микрофлора кишечника

Синдром бактериального роста характеризуется увеличением УПМ в тонкой кишке. При этом многие микроорганизмы кишечника оказываются потенциально патогенными возбудителями, способными вызывать при изменении места обитания локальное или системное повреждающее действие [3]. Клинически это может протекать в виде диареи и синдрома нарушенного кишечного всасывания.

В условиях пониженной резистентности макроорганизма определенные виды УПМ, достигшие популяционного уровня  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл формируют ассоциации, объединенные в бактериальные биопленки, способные инициировать инфекционный процесс. УПМ, обладая определенными механизмами адгезии и способностью к синтезу ряда ферментов патогенности, может вызвать воспалительный процесс. В настоящее время установлено, что такая УПМ кишечника как *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. выступают в роли возбудителей гнойно-воспалительных инфекций, обладают рядом различных факторов патогенности и способностью формировать биопленки. Эти микроорганизмы могут служить причиной внекишечной локальной и генерализованной инфекций [1, 3].

Анализ, проведенный в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, (О.В. Воронина, 2008) 85 больных, прооперированных на органах желудочно-кишечного тракта показал развитие дисбиоза в 100% случаях: I степень дисбиоза встречалась – в 20% случаях, II степень – в 50% случаях, III степень – в 30% случаях. Анализ результатов исследования состава микрофлоры показал выраженные изменения как аэробного, так и анаэробного состава кишечного биоценоза. УПМ выявлялась в количествах, превышающих допустимые: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и гемолитическая *Escherichia coli* – в разведениях  $10^7$ – $10^8$  КОЕ/мл, *Proteus* spp. – в  $10^5$ – $10^8$

КОЕ/мл, *Enterococcus* spp. – в  $10^7$ – $10^9$  КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* – в  $10^3$ – $10^8$  КОЕ/мл, дрожжевые грибы рода *Candida* – в  $10^5$  КОЕ/мл. В ассоциациях встречались разнообразные сочетания грамотрицательной, грамположительной флоры и грибов. Среди УПМ преобладали микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*; они выявлены примерно у 85% и 84,78% больных наблюдаемых групп. Реже выделялись кокки и грибы. Содержание представителей бифидо- и лактофлоры было снижено – в разведениях  $10^4$ – $10^6$  КОЕ/мл [4].

Микроэкологические изменения могут явиться причиной, как дисфункции желудочно-кишечного тракта, так и тяжелых нарушений состояния больного. При дисбиозе метаболиты УПМ поддерживают раздраженное состояние кишечника, способствуют нарушению гидролиза сахаров, жиров, белков. Это приводит к снижению рН в кишечнике и относительной ферментативной недостаточности из-за инактивации пищеварительных ферментов. Избыточный рост УПМ – важный фактор синдрома нарушенного кишечного всасывания.

Нейротрансмиттеры, вырабатываемые микрофлорой кишечника при дисбиозе, воздействуя на эпителий, изменяют секрецию (в том числе ферментов), моторику кишки и висцеральную чувствительность (болевой порог на растяжение кишки). В результате у больного возникает кишечный спазм, замедление или ускорение моторики, тяжесть которых усугубляется массивной медикаментозной терапией и приемом непривычной пищи. Основными симптомами дисбактериоза выступают постоянные или рецидивирующие боли, тошнота, изменение частоты (более 3 раз в день или менее 3 раз в неделю) и консистенции стула (плотный, жидкий, водянистый, фрагментированный), вздутие живота или чувство распирания. Возможны изменения акта дефекации (необходимость длительного натуживания, неотложные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника), выделение слизи во время дефекации. У некоторых больных появляется головная боль,

депрессия, беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, потливость, чувство нехватки воздуха, учащенное мочеиспускание, субфебрильная температура.

Обсуждая вопросы микроэкологических нарушений в кардиохирургической практике, надо отдельно выделить антибиотико-ассоциированную диарею как вариант дисбиотического состояния. По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение 2 месяцев после ее завершения, отмечено у 5–62% пациентов в общей популяции населения (McFarland LV, Dig. Dis, 1998). Согласно общепринятому определению ААД – это три или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. Антибиотико-индуцированная диарея не всегда связана с *Clostridium difficile*, синдром полиэтиологичен и сопровождается существенным изменением нормальной микрофлоры кишки. При ААД общая колонизация слизистой оболочки тонкой кишки увеличивается в 2–5 раз.

Микроэкологические нарушения кишечника могут явиться причиной гнойно-септических осложнений.

Исходя из выше изложенного, дальнейшее изучение проблемы микроэкологических нарушений кишечника у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, представляется весьма актуальным. Обнаружение условно-патогенных и патогенных штаммов бактерий позволяет направленно регулировать биоценоз желудочно-кишечного тракта, добиться раннего восстановления его физиологических функций и предупредить развитие осложнений, что определяет практическую ценность качественного ведения восстановительного периода.

Рассматривая эту взаимосвязь кишечных изменений и послеоперационных осложнений, стоит задуматься о профилактических мероприятиях для поддержания кишечника и полноценной барьерной функции, что

особенно важно при кардиохирургических операциях в условиях ИК, когда развитие воспалительных изменений в кишечнике спровоцировано нарушениями микроциркуляции.

Профилактические мероприятия могут включать введение вспомогательных веществ для поддержания нормальной функции кишечника. Так, некоторые исследования показывают, что энтеральное питание, включающее глютамин, восстанавливает функциональное состояние кишечника, тем самым улучшая прогноз [39]. В лабораторных и клинических исследованиях глютамин восстанавливает проницаемость кишечной стенки после оперативных вмешательств [42]. Кроме того, глютамин снижает проявления ССВО за счет восстановления кишечного эпителия и снижения выброса медиаторов воспаления [19]. Критические состояния приводят к истощению глютамина в плазме, степень снижения которого коррелирует с показателем смертности. Недавние исследования свидетельствуют о способности глютамина ускорять выздоровление и снижать продолжительность пребывания в стационаре [43]. За последнее десятилетие клинические испытания введения глютамина при критических состояниях продемонстрировали многочисленные преимущества глютамина: восстановление кишечного барьера, снижение выброса цитокинов, нормализация иммунных функций клеток, снижение смертности, продолжительности пребывания в стационаре, ускорение выздоровления [19, 28].

Перспективным методом профилактики дисбиотических нарушений и коррекции уже развившегося послеоперационного дисбиоза является пероральное применение пробиотиков. Согласно результатам исследования, проведенного в ЦИТО им. Н.Н. Приорова РАМН О.В. Савостьяновой, пероральный прием пробиотиков в послеоперационном периоде способствует значительному снижению случаев лабораторно доказанного дисбиоза, уменьшению клинических симптомов дисбиоза, снижению числа случаев гнойно-септических осложнений и антибиотико-ассоциированного колита [8]. Методы периоперационной коррекции кишечного дисбиоза после кардиохирургических операций в настоящее время в периодической литературе не описаны и требуют изучения.

#### Литература

1. Бюел Е.А., Куваева И.Б. Дисбактериозы кишечника и их клиническое значение // *Клин. мед.* – 1986. – Vol. 11. – P. 37–44.
2. Бондаренко В.М., Лиходеев В.Г., Яковлев М. Ю., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // *Журн. микробиол.* – 2002. – Vol. 2. – P. 83–89.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР, 2006. – 304 с.
4. Воронина О.В. Способ коррекции дисбиоза кишечника после хирургического вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта // *Terra medica* – 2008. – Vol. 52.
5. Матвеев С.А. Состояние тромбоцитарного гемостаза и его коррекция при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988. – 214 с.
6. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).



Рис. 3. Некротические изменения всех слоев стенки тонкой кишки вследствие ишемии (макропрепарат)

7. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // Рус. мед. журн. – 1998. – Vol. 18. – P. 1170–1173.
8. Савостьянова О.В. Микробиоценоз кишечника и его коррекция у травматолого-ортопедических пациентов в гнойно-септическими осложнениями. Диссертация на соискание степени кандидата биологических наук. 2006.
9. Соколова О.В. Факторы, определяющие возникновение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – № 1 – С. 120–125.
10. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Федотов П. А. и соавт. Факторы риска возникновения ишемических осложнений при коронарном шунтировании. //Бюлл. НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»/ Тез. докл. – 2010. – Т. 11, № 6 – 58 с.
11. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии // Издание РАЕН. – 2009, 273 с.
12. Alexander J.W., Boyce S.T., Babcock G.F., et al. The process of microbial translocation // Ann. Surg. – 1990. – Vol. 212. – P. 496–510.
13. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update// www.americanheart.org. – 2005.
14. Barclay G.R. Antibodies to endotoxin in health and disease // Rev Med Microbiol. – 1990. – Vol. 1. – P. 133–142.
15. Baue A.E. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients // Ann Thorac Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 822–829.
16. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. // Trends Microbiol. – 1995. – Vol. 3. – P. 149–154.
17. Braun J., Buhner S., Kastrup M. et al. Barrier function of the gut and multiple organ dysfunction after cardiac surgery // J Int Med Res. – 2007. – Vol. 35. – P. 72–83.
18. Clements W., Halliday M., Erwin P. et al. Conclusive evidence for endotoxaemia in biliary obstruction // Gut – 1993. – Vol. 34. – P. 56–58.
19. Coeffier M., Déchelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome // Am J Crit Care – 2008. – Vol. 24. – P. 190–197.
20. Danner R.L., Elin R.J., Hosseini J.M., et al. Endotoxemia in human septic shock // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 169–175.
21. Dolan S., Erwin P., McCluggage G. et al. Temporal relationship between anti-endotoxin antibodies and circulating TNF in an animal model of pancreatitis // Gastroenterol – 1993. – Vol. 76. – P. 45–48.
22. Eugene W. Moretti, Mark F., Lawrence H. et al. Effects of Decreased Preoperative Endotoxin Core Antibody Levels on Long-term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Arch surg – 2006. – Vol. 141. – P. 637–641.
23. Eugene W. Moretti, Mark F., Lawrence H. et al. Effects of Decreased Preoperative Endotoxin Core Antibody Levels on Long-term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Arch surg – 2006. – Vol. 141. – P. 637–641.
24. Halliday M.I., Soong C.V., Barclay G.R. et al. Colonic ischaemia and systemic inflammatory responses in elective abdominal aortic aneurysm repair // J Endotox Res – 1994. – Vol. 28. – P. 31–34.
25. Hamilton-Davies C., Barclay G., Cardigan R., et al. Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery // Chest. – 1997. – Vol. 112. – P. 1189–1196.
26. Hamilton-Davies C., Barclay G.R., Machin S.J. et al. Relationship between endotoxin immune status and outcome from cardiac valve surgery // Proceedings of the Association of Anaesthetists Winter Scientific Meeting Brighton, Sept 8–9 (in Press).
27. Hammermeister K., Burchfiel C., Johnson R., et al. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 380–389.
28. Kelly D, Wischmeyer PE. Role of L-glutamine in critical illness: new insights // Curr Opin Gastroenterol – 2007. – Vol. 21. – P. 153–158.
29. Krasnik L., Sponsar B., Walczak M. et al. Routine clinical laboratory tests correspond to increased serum levels of 3-hydroxy fatty acids, markers of endotoxins, in cardiac surgery patients // Arch Immunol. Ther. Exp. – 2006. – Vol. 54. – P. 55–60.
30. Luca R., Lijnen H., Suffredini A., et al. Increased angiostatin levels in bronchoalveolar lavage fluids from ARDS patients and from human volunteers after lung instillation of endotoxin // Thromb Haemost. – 2002. – Vol. 87. – P. 966–971.
31. Mutlu G. M., Mutlu E. A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 1222–1241.
32. Mythen M. G., Barclay G. R., Purdy G., et al. The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction // Blood Coagul Fibrinolysis. – 1993. – Vol. 4. – P. 999–1005.
33. Neilly P., Erwin P., Anderson N. et al. Endotoxin-core antibody concentrations reflect chronic endotoxin exposure in experimental colitis // Gastroenterol – 1993. – Vol. 75. – P. 43–45.
34. O'Grady N., Preas H., Pugin J., et al. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1591–1598.
35. Ohri S.K., Bjarnason I., Pathi V. et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 1080–1086.
36. Perugini R. A., Orr R. K., Porter D. Et al. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients // Arch Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 352–357.
37. Rothenburger M., Soeparwata R., Deng M., et al. The impact of anti-endotoxin antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery // J Am Coll Cardiol- 2001.- Vol. 38.- P. 124-130.
38. Sinclair B., Haslan P. L., Quinlan G.J. et al. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability // Chest. – 1995. – Vol. 108. – P. 718–724.
39. Stechmiller J., Treloar D., Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients // Am J Crit Care. – 1997.- Vol. 6. – P. 204–209.
40. Suffredini A., Fromm R., Parker M., et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin // N Engl J Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 280–287.
41. Swank G.M, Deitch E.A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. World J Surg. – 1996. – Vol. 20. – P. 411–417.
42. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness // Curr Opin Gastroenterol – 1998.- Vol. 15. – P. 53–57.
43. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials // Curr Opin Gastroenterol – 2008. – Vol. 24. – P. 190–197.

### Контактная информация

ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России»  
105229, Москва, Госпитальная пл. д. 3

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ • CLINICAL OBSERVATIONS

ПРИМЕНЕНИЕ  
КОМБИНИРОВАННЫХ  
МИНИИНВАЗИВНЫХ  
МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ  
МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Нестеров С.Н., Брук Ю.Ф., Титов А.К.

УДК: 616.62-003.7-085-089

APPLICATION OF THE COMBINED  
MINIMALLY INVASIVE METHODS OF  
TREATMENT OF UROLITHIASIS

Nesterov S.N., Brooke Yu.F., Titov A.K.

Мочекаменная болезнь – одно из наиболее частых урологических заболеваний. Встречается у 1–3% населения, составляя до 30–40% контингента урологических стационаров. Несмотря на успехи консервативной терапии, нередко возникает необходимость оперативного лечения. Показаниями к вмешательству являются стойкий болевой синдром, атаки пиелонефрита, гематурия, нарушение оттока мочи. При коралловидном нефролитиазе к общепризнанным показаниям присоединяется прогрессивное ухудшение функции почек.

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов определены факторы, влияющие на принятие решения об удалении конкремента: 1) размеры конкремента больше 7 мм, в связи с низкой вероятностью самостоятельного отхождения; 2) сохранение болевого синдрома; 3) обструкция мочевых путей конкрементом; 4) риск возникновения пиелонефрита и сепсиса; 5) обструкция конкрементом единственной почки; 6) двустороннее поражение.

Литотомия – рассечение слоев тканей с целью извлечения камней различных видов – является одним из древнейших видов оперативного пособия. Будучи значительно усовершенствованной за счет развития шовного материала, появления наркоза и антимикробной терапии, литотомия все же остается весьма травматичным методом лечения.

Технический прогресс позволил внедрить в практику различные мини-

инвазивные способы лечения мочекаменной болезни: дистанционное дробление камней, эндоскопические методики фрагментации и удаления конкрементов, чрескожно-пункционные виды операций (нефролитолапаксия). Быстрое и широкое распространение этих пособий обусловлено их малой инвазивностью и высокой эффективностью разрушения мочевых камней без значительной травматизации окружающих органов и тканей. Они широко внедрены в практику, легко переносятся больными, имеют небольшое количество осложнений, сокращают срок временной нетрудоспособности. Сочетание дистанционной литотрипсии с эндоскопическими методами позволяет добиться максимального эффекта от лечения уролитиаза при минимальных побочных эффектах для пациентов.

Отделение урологии Пироговского Центра оснащено аппаратным комплексом дистанционного ударно-волнового дробления камней мочевой системы Dornie Compact Delta II (Dornier MedTech, Германия), использующим электромагнитный принцип генерации импульса. Для эндоскопической фрагментации камней мочевой системы применяется гольмиевая лазерная система Auriga XL (Wave Light, Германия).

Пациент Д., 54 лет, поступил в урологическое отделение Пироговского Центра в плановом порядке. В течение 3 недель беспокоили рецидивирующие приступы почечной колики слева. При обследовании (УЗИ органов мочевой системы, обзорная и экскреторная урография) выявлен конкремент средней группы чашечек правой почки до 5 мм диаметром, нарушение оттока мочи из правой почки на фоне камня на границе верхней и средней трети правого мочеточника 20 × 15 мм диаметром, а также конкремент в нижней трети левого мочеточника диаметром 6 × 8 мм без выраженного нарушения пассажа мочи (рис. 1).

Таким образом, выявлен двусторонний уретеролитиаз, что явилось показанием к оперативному вмешательству. Пациенту после стандартной предоперационной подготовки было выполнено комбинированное оперативное вмешательство. Первым этапом произведена цистоскопия, уретероскопия слева. Обнаружен конкремент в нижней трети левого мочеточника диаметром до 8 мм, который успешно фрагментирован с по-

мощью энергии лазерного излучения, произведена уретеролитоэкстракция. 2-м этапом произведена уретероскопия справа: обнаружен конкремент на границе средней трети до 20 мм диаметром, обтурирующий просвет мочеточника. Выявлена тесная связь камня со стенками мочеточника, развившаяся в результате инфильтративно-воспалительного процесса на уровне длительного пребывания конкремента в мочеточнике. В связи с высоким риском повреждения мочеточника произведена частичная лазерная уретеролитотрипсия и уретеролитоэкстракция наиболее доступных фрагментов камня. Произведено стентирование обоих мочеточников с помощью двухпетлевых полимерных стентов № 7 (по Шарьеру). При контрольной обзорной урографии положение стентов – удовлетворительное, определяются резидуальные фрагменты конкремента правого мочеточника (рис. 2).

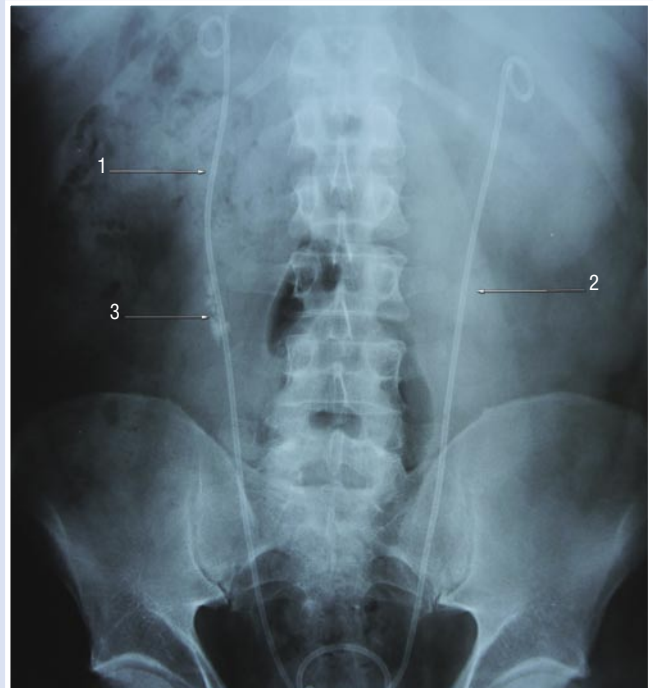
В послеоперационном периоде проводили антибактериальную, противовоспалительную, гемостатическую, симптоматическую терапию. На 2-е сутки послеоперационного периода пациент в удовлетворительном состоянии выписан под амбулаторное наблюдение урологом.

Через 3 недели пациент в плановом порядке повторно поступил в урологическое отделение Пироговского Центра для продолжения лечения. Стент левого мочеточника удален, при контрольной обзорной урографии положение стента правого мочеточника удовлетворительное, определяются крупные резидуальные фрагменты конкремента правого мочеточника (Рис. 3). Проведены 2 сеанса дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии с положительным эффектом (Рис. 4). Затем в условиях общего обезболивания удален стент правого мочеточника, выполнена уретероскопия справа и уретеролитоэкстракция оставшихся фрагментов камня. Отмечено восстановление нормальной выстилки уротелия и просвета мочеточника. По данным контрольной обзорной урографии и УЗИ мочевой системы нарушений пассажа мочи, камней мочеточников не выявлено. В удовлетворительном состоянии пациент выписан под амбулаторное наблюдение урологом.

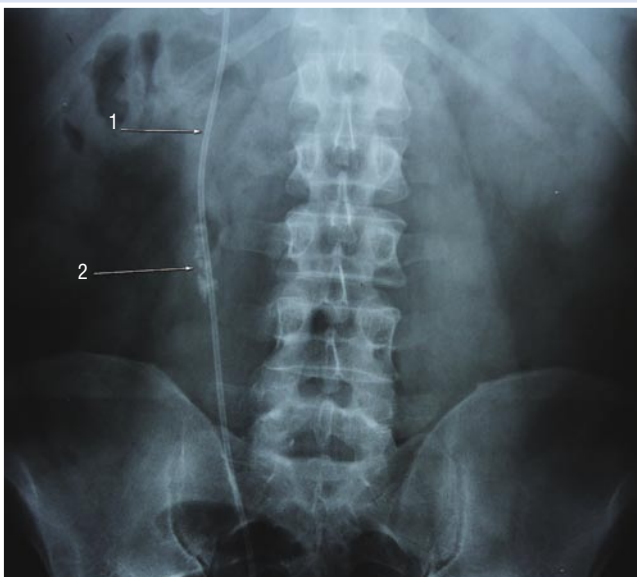
Таким образом, комбинированное поэтапное применение миниинвазив-



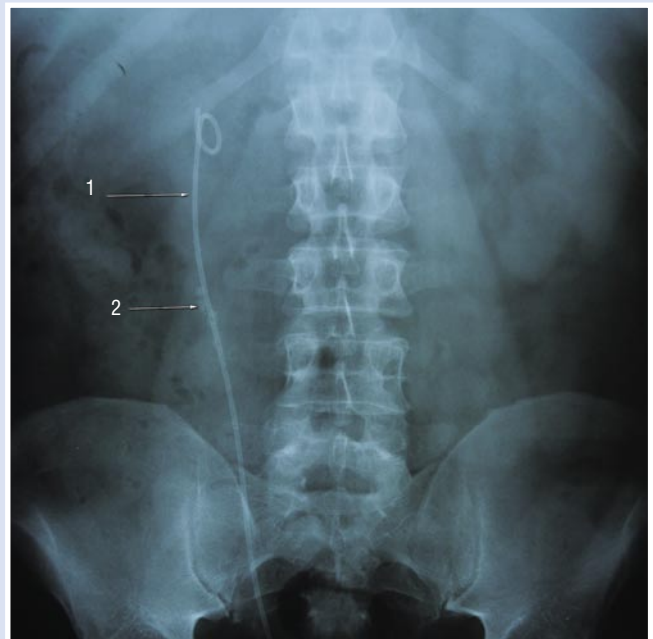
**Рис. 1.** Обзорная урография в прямой проекции до начала лечения. 1 – камень средней трети правого мочеточника. 2 – камень нижней трети правого мочеточника. 3 – камень правой почки



**Рис. 2.** Обзорная урография в прямой проекции после первой операции. 1 – стент правого мочеточника. 2 – стент левого мочеточника. 3 – резидуальные фрагменты конкремента правого мочеточника



**Рис. 3.** Обзорная урография в прямой проекции после удаления стента левого мочеточника. 1 – стент правого мочеточника. 2 – резидуальные фрагменты конкремента правого мочеточника



**Рис. 4.** Обзорная урография в прямой проекции после дистанционной уретеролитотрипсии справа. 1 – стент правого мочеточника. 2 – резидуальные фрагменты конкремента правого мочеточника

ных методов лечения мочекаменной болезни позволило ликвидировать крупные, длительно формировавшиеся мочевые конкременты без значительной травматизации окружающих тканей. Операции не сопровождались кровопотерей, отсутствовала необходимость заживления послеоперационных ран. В кратчайшие сроки пациент был возвращен к обычному ритму активности и трудоспособности.

#### Контактная информация

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

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ II ТИПА ПО ДЕБЕЙКИ

**Зотов А.С., Бараев О.В., Ильин М.В.,  
Серебрянский Ю.Б., Староверов И.Н.,  
Анохин А.В., Смирнова В.П., Равинская  
Я.А.**

УДК: 616.132-036.11-089

### SURGICAL TREATMENT FOR DEBAKEY II ACUTE AORTIC DISSECTION

**Zotov AS, Barayev OV, Ilyin MV, Serebryansky YuB,  
Staroverov IN, Anokhin AV, Smirnov VP, Ravinskaya YA**

Острое расслоение восходящего отдела аорты, несмотря на достижения в области диагностики и лечения этой патологии, остается серьезной проблемой в сердечно-сосудистой хирургии. Внедрение различных современных диагностических методик визуализации аорты, совершенствование технологий реконструктивных хирургических вмешательств и анестезиологического пособия способствуют значительному увеличению выживаемости таких пациентов.

Пациентка И. 1956 года рождения 02.12.11 г. обратилась за медицинской помощью по месту жительства по поводу некупируемых болей в области сердца. Госпитализирована в МУЗ ГБ № 2 г. Рыбинска. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностирована аневризма восходящего отдела аорты и дуги аорты без четких признаков расслоения. Пациентке назначена гипотензивная терапия. 13.12.11 года, несмотря на проводимую гипотензивную терапию, отмечается прогрессирование болевого синдрома, пациентка была переведена в отделение анестезиологии-реанимации №2 ГБУЗ ЯО ОКБ.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Тургор кожи сохранен. Дыхание проводится по всем легочным полям, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 21 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 170/100 мм рт. ст., на обеих руках. ЧСС 86 в минуту. Дефицита пульса нет. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочиспускание безболезненное, диурез не снижен.

Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью более 10 лет, максимально АД до 240/120 мм рт.ст., перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в 2010 году. При поступлении пациентке назначена гипотензивная терапия: β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, инфузия нитратов. Данные лабораторных методов исследования представлены в таблице 1, 2.

Табл. 1. Общий анализ крови

Эр,	Нб, г/л	Лейк-ы,	Тр-ы	С-я %	П-я %	Э-ы %	Л %	М %	СОЭ мм/ч
4,43	122	5,6	196	55	5	3	33	4	26

Табл. 2. Биохимический анализ крови

Общ. белок	60 г/л	Билирубин	16,6 ммоль/л
Глюкоза	5,3 ммоль/л	Креатинин	92 г %
АЛТ	13,8	Натрий	143 ммоль/л
АСТ	18,2	Калий	3,06 ммоль/л

По данным электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 86 в мин., перегрузка левого желудочка. По данным рентгенологического исследования органов грудной полости отмечается увеличение границ сердца за счет левого контура, без признаков перегрузки малого круга кровообращения.

При проведении ЭхоКГ выявлено расслоение аорты II типа по Дебейки. Аорта на уровне синусов Вальсальвы – 44 мм, восходящий отдел аорты – 72 мм, дуга аорты – 41 мм, расслоение начинается на уровне синотубулярного гребня в проекции некоронарной створки и распространяется до уровня отхождения брахиоцефального ствола (БЦС), ложный канал тромбирован и занимает 2/3 восходящей аорты, аортальная недостаточность 1–2 степени, по объему незначительная.

Пациентке выполнена КТ-ангиография, по данным которой имеется расслоение аорты от уровня синотубулярного гребня до БЦС, не переходя на него (рис. 1), восходящий отдел расширен до 7,5 см.

На фоне проводимой гипотензивной терапии состояние пациентки стабилизировалось на 2-е сутки после перевода в областную клиническую больницу, от перевода в специализированные клиники г. Москвы для хирургического лечения пациентка отказалась.

27.12.11 повторно отмечается появление болевого синдрома, развитие гипотонии, брадикардии, по экстренным

показаниям пациентка взята в операционную. Первым этапом после системной гепаринизации выполнено выделение общей бедренной артерии и артериальная канюляция (рис. 2).

Доступ: срединная стернотомия, в полости перикарда умеренное количество геморрагического содержимого (300 мл). Ревизован восходящий отдел аорты, восходящая аорта расширена до 9 см, дуга

аорты – до 4,5 см (рис. 3). Выделен корень аорты и дуга аорты. Наложены кисетные швы на ушко правого предсердия, верхнюю полую вену (ВПВ) для проведения ретроградной церебральной перфузии (РЦП), правую легочную вену для дренирования левого желудочка (ЛЖ).

После канюляции магистральных сосудов начато экстракорпоральное кровообращение (ЭКК) и охлаждение большого. Зажим на аорту наложен ниже уровня БЦС. Выполнена аортотомия, кардиоплегия раствором «консол» в устье коронарных артерий. При ревизии отмечается расслоение аорты от уровня синотубулярного гребня в проекции некоронарной створки, ложный канал тромбирован (рис. 4). При ревизии аортального клапана – клапан состоятельный, сформирован как трехстворчатый, створки и синусы Вальсальвы интактны (изменены краевым фиброзом). Принято решение выполнить супракоронарное протезирование. Расслоенная аорта резецирована. Следующим этапом выполнена реконструкция корня аорты по методике «сэндвич» с применением полоски из ксенозаплат (рис. 5). Далее сформирован анастомоз между реконструированным корнем и сосудистым протезом «Vascutec № 28». Линия анастомоза проклеена биологическим клеем (рис. 6).

При достижении температуры тела 16° С выполнена остановка ЭКК, ВПВ пережата, начата РЦП, снят зажим с восходящей аорты. Ревизована дуга аорты, расслоение распространяется до устья





Рис. 1. КТ-ангиография (сагиттальный, фронтальный и горизонтальные срезы)

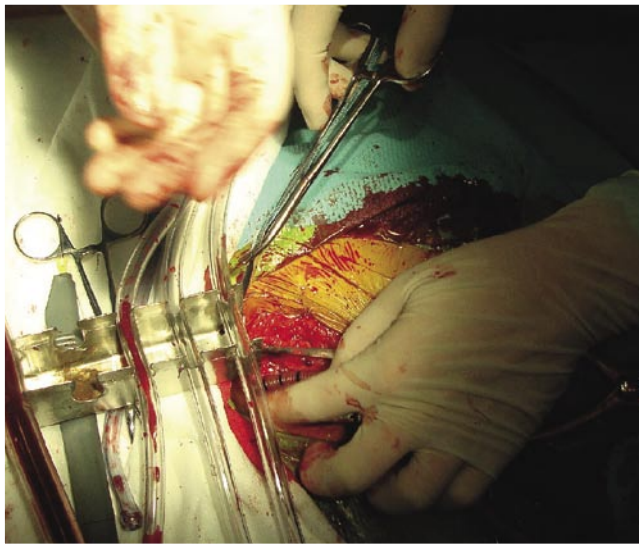


Рис. 2. Канюляция бедренной артерии

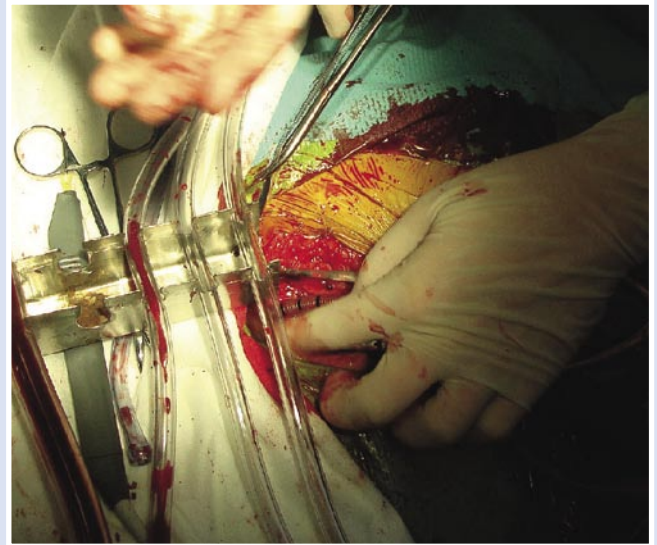


Рис. 3. Выделение восходящего отдела, корня и дуги аорты

БЦС. Выполнена резекция оставшейся части восходящей аорты и части нижней стени дуги аорты. Расслоенная интима фиксирована непрерывным обвивным швом. Далее выполнено протезирование дуги аорты «агрессивным косым» анастомозом (рис. 7), после чего возобновлено ЭКК, закончена РЦП. Зажим наложен на протез дуги аорты после предварительной деаэрации. Линия анастомоза также обработана биологическим клеем. Заключительным этапом выполнено формирование межпротезного анастомоза (рис. 8). Время окклюзии аорты составило 117 мин, время циркуляторного ареста 47 мин., при общей продолжительности ЭКК 221 мин.

Анестезиологическое обеспечение включало в себя ингаляционную анестезию севофлюраном с использованием ме-

тодики «прекондиционирования», в том числе и на этапе ЭКК. Операция проводилась в условиях глубокой гипотермии (16° С), циркуляторного ареста и РЦП, после возобновления ЭКК проводилось согревание пациента, при котором градиент температуры не превышал 3° С. После проведения операции в палате реанимации проводилась продленная ИВЛ с целью стабилизации гемодинамики до оценки неврологического статуса.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка экстубирована через 10 часов. Перевод в отделение на 3 сутки после операции. По данным контрольной ЭхоКГ: функция аортального клапана удовлетворительная – регургитации нет, в полости перикарда жидкости нет, в проекции анастомозов патологических сбросов

– нет. Перед выпиской из стационара пациентке выполнена контрольная КТ-ангиография (рис. 9).

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность оказания высокотехнологической экстренной медицинской помощи в специализированном областном кардиохирургическом отделении при определенных условиях. Таковыми являются: наличие современного хирургического, анестезиологического и реанимационного оборудования, соблюдение протоколов и рекомендаций ведущих кардиохирургических центров, наличие опыта проведения подобных операций у операционной бригады врачей.

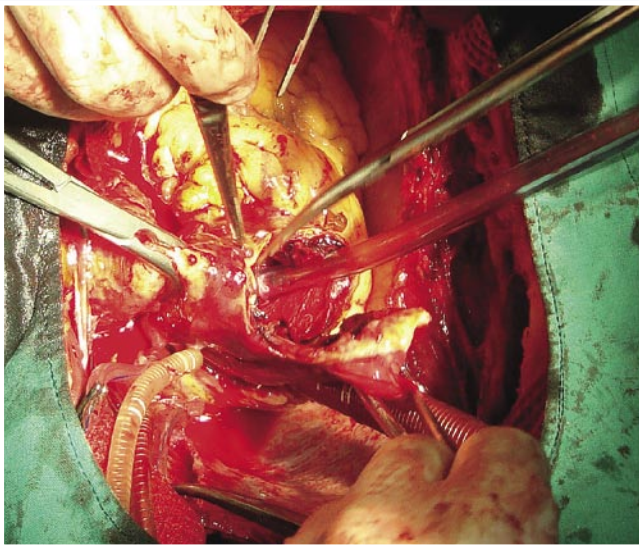


Рис. 4. Аортотомия, удаление тромботических масс с последующей ревизией корня аорты

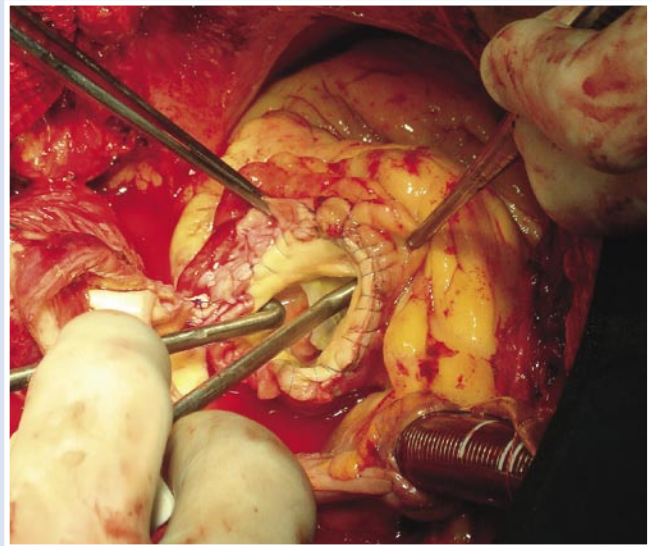


Рис. 5. Реконструкция корня аорты с применением биопротеза (методика «сэндвич»)

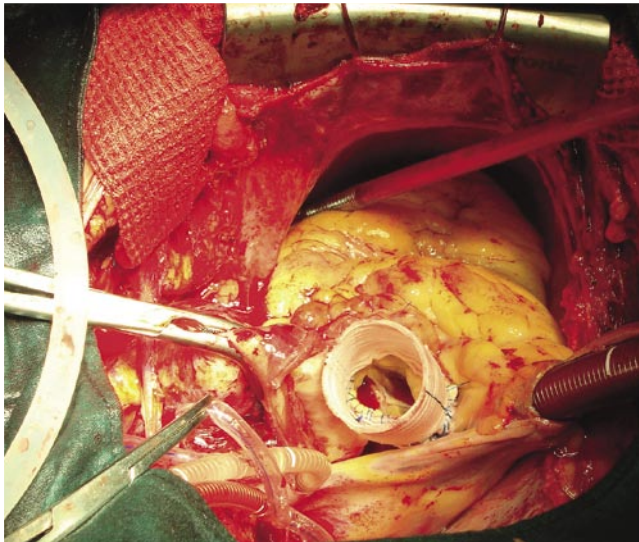


Рис. 6. Супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты

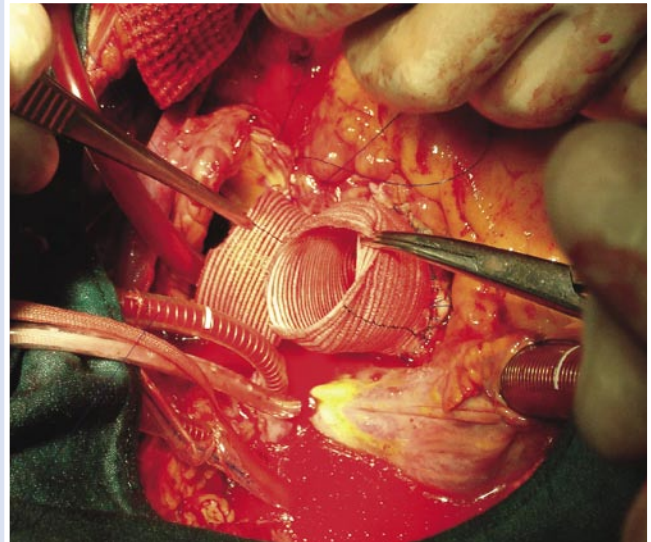


Рис. 7. Протезирование дуги аорты сосудистым протезом

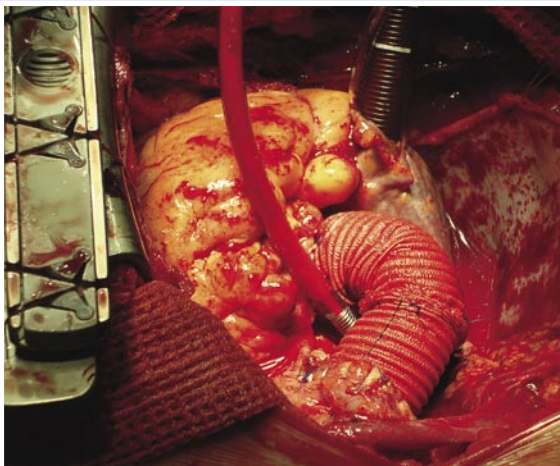


Рис. 8. Заключительный вид реконструкции аорты



Рис. 9. КТ-ангиография (сагиттальный и горизонтальные срезы)

## НЕГЕСТАЦИОННАЯ ФОРМА ХОРИОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Тришин В.М., Сергеева И.В.,  
Горгиджанян Р.С., Кира К.Е.

УДК: 618.611:616-006.699

### NON-GESTATIONAL CHORIOCARCINOMA OF THE OVARY: A CASE REPORT

Trishin V.M., Sergeeva I.V., Gorgidzhanjan R.S. Kira K.E.

#### Введение

Различают две основные формы хориокарциномы яичника (ХКЯ) – гестационную (связанную с настоящей или предшествовавшей беременностью) и негестационную.

Чистая, негестационная (не связанная с беременностью), хориокарцинома яичника (ХКЯ) относится к типу герминогенных опухолей и является высоко злокачественной. Частота встречаемости среди других видов опухолей яичников – менее 1%. Она характеризуется наличием злокачественных трофобластических клеток, которые продуцируют хорионический гонадотропин человека в отсутствие прогрессирующей или предшествующей беременности. ХКЯ имеет тенденцию к инвазивному росту и быстрому метастазированию по кровеносным и лимфатическим сосудам.

Негестационная ХКЯ встречается настолько редко, что ее прогноз, чувствительность к химиотерапии и генетические характеристики остаются малоизученными. Отличить негестационную форму ХКЯ от гестационной (связанной с беременностью) гистологически очень трудно, поэтому крайне важным является тщательный сбор анамнеза (отсутствие половой жизни и беременностей в анамнезе).

Гестационная форма ХКЯ возникает как метастаз из первичного очага – матки (хориокарцинома матки), что может быть ассоциировано с прогрессирующей маточной беременностью, спонтанным абортom, частичным или полным пузырным заносом, а также эктопической беременностью в яичнике или маточной трубе.

Негестационный тип ХКЯ – это компонент смешанной герминогенной опухоли, чистая форма данной патологии

– крайне редка и злокачественна.

#### Описание случая

Пациентка К., 17 лет, обратилась в больницу по месту жительства в марте 2012 г. с жалобами на кровотечение из половых путей, боли внизу живота, тошноту, слабость, боли в пояснице, болезненное мочеиспускание в течение 1 месяца. Из анамнеза известно: virgo, первичная аменорея. Считала себя больной с начала марта 2012 г., когда впервые появились боли внизу живота и болезненное мочеиспускание, с 16.03 – кровянистые выделения из половых путей в умеренном количестве. С вышеуказанными жалобами пациентка обратилась амбулаторно к терапевту, где был выставлен диагноз «острый цистит», назначена консервативная терапия. С 19.03 – усиление кровотечения из половых путей, с чем пациентка обратилась к гинекологу. После осмотра и выполненного УЗИ гениталий – возникло подозрение на опухоль шейки матки и левого яичника, в связи с чем пациентка госпитализируется в гинекологическое отделение ЦРБ. 20.03 при попытке осмотра больной в зеркалах одновременно выделилось около 1 л крови. С целью остановки кровотечения под в/в наркозом произведена дефлорация и осмотр половых путей в зеркалах. При осмотре имело место инфильтративное изменение сводов влагалища и шейки матки. В связи с продолжающимся кровотечением произведена тугая тампонада влагалища. После проведения гемостатической терапии состояние пациентки стабилизировалось, и она была переведена в реанимационное отделение Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ).

В ЛОКБ выполнено УЗИ малого таза: матка 76 × 52 × 62 мм, эндометрий 10,7 мм, структура матки неоднородная. Справа от матки образование 56 × 29 мм. Левый яичник отчетливо не определяется. Свободной жидкости в малом тазе нет. В зеркалах – выраженная инфильтрация сводов влагалища, шейки матки. После извлечения тампона – обильное маточное кровотечение. Произведена лапаротомия, обнаружено: в малом тазе около 300 мл темной крови. Матка инфантильная, 45 × 25 × 20 мм, стенки матки истончены, дряблые. В дне матки – кровотокающий дефект стенки размерами 0,5 × 0,5 см, к которому интимно прилежит и прорастает в него опухоль левых придатков – бугристая, рыхлая, распадающаяся, размерами 7 × 6 × 7 см. Опухоль прорастает тело матки и верхнюю треть влагалища. Правая маточная труба без видимой па-

тологии. Правый яичник отсутствует. В месте прорастания левой боковой стенки влагалища дефект ткани (отверстие). Произведена перевязка внутренних подвздошных артерий, экстирпация матки с придатками и верхней трети влагалища. Пересадка левого мочеточника в мочевой пузырь. Дренажирование малого таза и Ретциева пространства. Во время операции с целью уменьшения кровопотери дважды на 40 минут производилось пережатие общих стволов обеих общих подвздошных артерий. Длительность операции составила 7 часов 30 минут. Общая кровопотеря оценена в 5 литров. Экспресс-биопсия во время операции: Хорионбластома. ХГЧ во время операции – более 10 000 нг/мл.

Далее пациентка поступила в реанимационном отделении ЛОКБ. В послеоперационном периоде начат первый курс химиотерапии, на фоне чего развился респираторным дистресс – синдром легких, агранулоцитарный криз, проводилась стимуляция лейкопоэза. Несмотря на проводимую терапию, произошла генерализация процесса – метастазирование опухоли в легкие, печень, регионарные лимфатические узлы. У больной развился сепсис, инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность. В связи с тяжелым состоянием больной от проведения второго курса ПХТ решено воздержаться.

Весь послеоперационный период проходил на фоне высокой некупируемой лихорадки от 38° до 40,5°. На 27-е сутки послеоперационного периода у пациентки развился правосторонний пиопневмоторакс и бронхо-плевральный свищ справа.

Динамика уровней ХГЧ: 151000 → 63000 → 33000 → 5000 мМЕ/мл.

Динамика прокальцитонинового теста: 44 нг/мл → 8 нг/мл → 7 нг/мл.

На 31-е сутки послеоперационного периода на фоне прогрессирования онкологического процесса и полиорганной недостаточности (почечной, сердечно-легочной, печеночной) произошла остановка сердечной деятельности.

Посмертный диагноз: Хориокарцинома яичника non-gestational (примитивная герминогенная опухоль 9100/3 Lyon 2003) с метастазированием в оба легких, печень, забрюшинные и внутригрудные лимфатические узлы/ IV ст.

Осложнения: Аномалия гениталий. Аплазия правого яичника. Двусторонняя полисегментарная пневмония (параканкрозная). Эмпиема плевры справа. Пиопневмоторакс справа. Бронхо-плев-

ральный свищ справа. Перикардит. Сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность. Анемия средней степени тяжести.

Причина смерти: Прогрессирование опухолевого процесса и полиорганная недостаточность.

Патологоанатомический диагноз: Хориокарцинома левого яичника (non-gestational, ICD-O code 9100/3, Lyon) с поражением тела матки, маточных труб, параметральной жировой клетчатки, метастазами в легкие, печень, парааортальные, бифуркационные, бронхоплевральные, мезентериальные лимфатические узлы. Операция 19.03.12: дефлорация, тампонирование влагалища. Кровопотеря 2 л. Операция 21.03.2012: лапаротомия, перевязка внутренних подвздошных артерий, экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища, пересадка левого мочеточника в мочевой пузырь; дренирование малого таза и Ретциева пространства. Кровопотеря 5 л. 1 курс ПХТ. Фон: врожденный порок развития – агенезия правого яичника.

Осложнения: Постгеморрагическая анемия. Панцитопения, обусловленная ПХТ. Правосторонняя полисегментарная фибринозно-гнойная абсцедирующая, левосторонняя очаговая фибринозно-гнойная пневмония (посмертное микробиологическое исследование легких: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus faecium*). Эмпиема блевры справа. Пиопневмоторакс справа. Бронхо-плевральный свищ справа. Тотальный выраженный стеатоз печени (масса 3 кг). Печеночная недостаточность. Острые язвы желудка. Сепсис: диффузно-очаговый острый канальцевый некроз почек, мостовидные некрозы печени, миелоз красной пульпы селезенки.

Причина смерти: опухолевая интоксикация.

### Обсуждение

Негестационная форма ХКЯ – редкая и крайне злокачественная опухоль, относящаяся к разделу герминогенных опухолей. Редко возникновение данного заболевания ассоциировано с наличием дисгенезии гонад. Данная патология возникает у женщин моложе 40 лет, с частотой 0,6% среди всех опухолей яичников [9]. D. Goswami и соавт. указывают средний возраст пациенток  $13,6 \pm 6,9$  лет [5]. В литературе описан случай негестационной формы ХКЯ у пациентки 48 лет, имевшей в анамнезе одни роды [6]. В клинической картине преобладающим симптомом является боль внизу живота. Распространенными жалобами являются атипические вагинальные кровотечения, аменорея, тошнота

и рвота в связи с высокими цифрами ХГЧ. Зачастую ХКЯ устанавливается на основании высоких уровней ХГЧ в сочетании с выявлением метастазов по данным радиологии. Также могут присутствовать боли в подвздошных областях, частое мочеиспускание, пальпирующаяся через переднюю брюшную стенку опухоль, асцит, жалобы, связанные с развитием отдаленных метастазов (одышка, кровохарканье, головные боли и тд). Метастазы наиболее часто поражают легкие, печень, головной мозг, реже – желудочно-кишечный тракт, почки, кости [4]. Был описан билатеральный спонтанный пневмоторакс как один из первых симптомов негестационной ХКЯ (Stevens et al., 1979).

По данным эхографии малого таза, в проекции придатков могут визуализироваться опухолевые массы неоднородного, солидного строения с повышенным кровотоком. Кроме повышенного ХГЧ, также может отмечаться высокий уровень Ca-125.

При патоморфологическом исследовании между двумя вышеописанными типами ХКЯ нет выраженной макроскопической разницы. Микроскопически, при выскабливании обнаруживаются сгустки крови и некротические массы, опухолевые клетки напоминают плацентарные трофобластические клетки – цитотрофобласт, промежуточный трофобласт и синцитиотрофобласт. Цитотрофобласт и промежуточный трофобласт располагаются группами, разделенные синцитиотрофобластом. Типичная модель ХКЯ была названа «двухклеточной», «бифазной», что отражает относительно регулярное, чередующееся расположение цитотрофобласта и синцитиотрофобласта в опухоли, перемежающееся с промежуточным трофобластом. Также характерны ядерный полиморфизм, гиперхроматизм и рельефные ядра. Иммуногистохимически в синцитиотрофобласте экспрессируется бета-субъединица ХГЧ.

Для дифференцировки гестационной от негестационной формы ХКЯ возможно определить в геноме опухоли наличие отцовских ДНК. Однако эта диагностическая техника отличается своей дороговизной, вероятно, поэтому в широкой литературе, включая поиск Medline, с 1985 по 2007 г. было описано только 5 случаев чистой негестационной формы ХКЯ, диагностированной с помощью ДНК анализа [3].

В настоящее время в литературе четких рекомендаций по лечению негестационной формы ХКЯ относительно мало, что обусловлено ее редкой встречаемостью и недостаточным количеством клинических исследований. При герминогенных опу-

холях яичников производят, как правило, тотальную абдоминальную гистерэктомию с двусторонней аднексэктомией. Крайне важно интраоперационное стадирование заболевания для определения дальнейшей лечебной тактики и прогноза. У молодых пациенток при I стадии опухолевого процесса возможно ограничиться консервативной хирургией – односторонней оофрэктомией или аднексэктомией [2]. На сегодняшний день нет консенсуса в отношении выбора послеоперационной химиотерапии. Поэтому последняя применяется в схемах для лечения герминогенных или трофобластических опухолей – в комбинации ВЕР (блеомин, этопозид и цисплатин) или на основе метотрексата [1, 3, 7, 8]. Мониторинг ХГЧ является обязательным в оценке эффективности терапии. Согласно данным зарубежных авторов, данное заболевание хорошо поддается комбинированному лечению – циторедуктивной хирургии с последующей ПХТ.

### Литература

- Balat O, Kultar L. et al., Primary pure ovarian choriocarcinoma mimicking ectopic pregnancy: a report of fulminant progression. *Tumori* 2004;90:136-8.
- Kong B. et al. A pure nongestational ovarian choriocarcinoma in a 10-year-old girl: case report. *J Obst Gynecol Research* 2009;35:574-578.
- Tsujoka H., Hamada H. et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis 2003;89 3:540-542.
- Raju G.C., Woo J. et al. Primary nongestational choriocarcinoma of the ovary. *Postgraduate medical journal* 1985; 61: 757-758.
- Goswami D., Sharma K. et al. Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma. *Gynecol Oncol* 2001;80:262-6.
- Lin Lv, Kaixuan Yang, Hai Wu et al. Pure choriocarcinoma of the ovary: a case report. *J Gynecol Oncol* 2011 Vol. 22, No.2:135-139.
- Park S.H., Park A., et al., A case of non-gestational choriocarcinoma arising in the ovary of a postmenopausal woman. *J Gynecol Oncol* 2009;20:192-4.
- Shigematsu T., Kamura T. et al. DNA polymorphism analysis of a pure non-gestational choriocarcinoma of the ovary: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):153-4.
- Vance R.P., Geisinger K.R. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary: report of a case. *Cancer* 1985; 56:2321-5.

### Контактная информация

Кира К.Е.  
e-mail: admin@oblmed.spb.ru, lokb\_spb@mail.ru

## ЭВИСЦЕРАЦИЯ МАЛОГО ТАЗА ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РЕЦИДИВЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Костюк И.П., Крестьянинов С.С.,  
Васильев Л.А., Белова Е.Н.

УДК: 618.13/.39-089.888.14:616.62-006.6-036.65

### PELVIC EVISCERATION IN PATIENT WITH LOCALLY ADVANCED RECURRENCE BLADDER CANCER

Kostyuk I.P., Krestyaninov S.S., Vasilev L.A.,  
Belova E.N.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря занимает 8-е место среди мужчин и 9-е среди женщин. Среди всех онкологических больных на его долю приходится 4% мужчин и 1% женщин. Прирост заболеваемости раком мочевого пузыря за 10 лет составил 22,57%. При этом в I и II стадии заболевание выявляется в 55% случаев, в III стадии (T3a, T3b, T4a N0M0) – в 28,6%, в IV стадии (T3a, T3b, T4a N0M0, N1-3 M0, M1) – в 11,1%. Не установленная стадия рака мочевого пузыря регистрируется в 5,3%. К местно-распространенной форме заболевания относятся случаи, характеризующие первичную опухоль как T3 и T4, что составляет около 40%.

В настоящей демонстрации представляется случай рецидивного местно-распространенного рака мочевого пузыря, хирургический этап лечения которого потребовал выполнения полной комбинированной эвисцерации малого таза (ЭМТ).

Пациент К., 53 г. в марте 2006 года находился на стационарном лечении в одной из городских больниц республики Таджикистан с диагнозом: опухоль мочевого пузыря, макрогематурия. 18.03.2006 г. выполнена операция: плоскостная резекция опухоли мочевого пузыря с коагуляцией основания. Заключение гистологического исследования: переходноклеточная карцинома мочевого пузыря. Согласно выписным документам пациенту проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме GEMOX (гемцитабин + оксалиплатин). С ноября 2006 г. пациент отмечал появление болей внизу живота,

опухли над лоном и макрогематурию. Выполнена компьютерная томография малого таза, при которой выявлена опухоль малого таза, исходящая из мочевого пузыря, полностью его замещающая и прорастающая в переднюю брюшную стенку. По месту жительства пациенту предложено проведение паллиативной химиотерапии. Для продолжения лечения пациент самостоятельно прибыл в Санкт-Петербург.

При обследовании больного обращало на себя внимание наличие опухолевого инфильтрата, исходящего из малого таза, распространяющегося на переднюю брюшную стенку и приведшего к изъязвлению кожи (рис. 1). Отмечены повышение уровня креатинина в крови до 160 мкмоль/л и мочевины до 16 ммоль/л, двусторонний гидронефроз и циркулярное сужение дистального отдела сигмовидной кишки на протяжении около 6 см. Согласно заключению компьютерной томографии, выполненной в клинике мочевого пузыря растянут и деформирован за счёт растущей в его полости экзофитной опухоли, которая прорастает все слои стенки мочевого пузыря и инфильтрирует переднюю брюшную стенку (рис. 2–3).

В день плановой госпитализации для оперативного лечения у пациента отмечена олигурия и повышение креатинина до 1202 мкмоль/л. Больному выполнена чрескожная пункционная нефростомия с двух сторон. После дренирования почек в течение семи дней уровень креатинина крови снизился до нормальных значений. По данным цистоскопии практически вся полость мочевого пузыря была выполнена грубоворсинчатой опухолью с кровоизлияниями и некротическими массами. Произведена биопсия опухоли. Заключение гистоло-

гического исследования: уротелиальная карцинома мочевого пузыря высокой степени злокачественности.

09 февраля 2007 г. пациенту выполнена расширенная комбинированная цистэктомия в объеме полной надлеваторной эвисцерации малого таза с резекцией передней брюшной стенки, инконтинентной деривацией мочи по Бриккеру и восстановлением непрерывности толстой кишки. Длительность операции составила 265 минут. Объем кровопотери 800 мл. Этапы хирургического вмешательства и удаленный препарат представлены на рисунках 4–6.

Заключение гистологического исследования: уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности с обширными некрозами, распадом и гнойным расплавлением. Тотальное поражение мочевого пузыря с инвазией всех слоёв, околопузырной клетчатки, предстательной железы, прямой кишки и передней брюшной стенки (рис. 7). Все 24 исследованные лимфатических узла без онкопатологии.

Заключительный диагноз: рак мочевого пузыря pT4v pN0 M0 G3C4. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 14 сутки после операции в поликлинику по месту жительства для продолжения лечения с рекомендацией проведения полихимиотерапии по схеме M-VAC.

Цель демонстрации: представить случай рецидивного местно-распространенного резектабельного рака мочевого пузыря, хирургическое лечение которого потребовало выполнения комбинированного хирургического вмешательства в объеме полной надлеваторной эвисцерации малого таза с резекцией передней брюшной стенки.



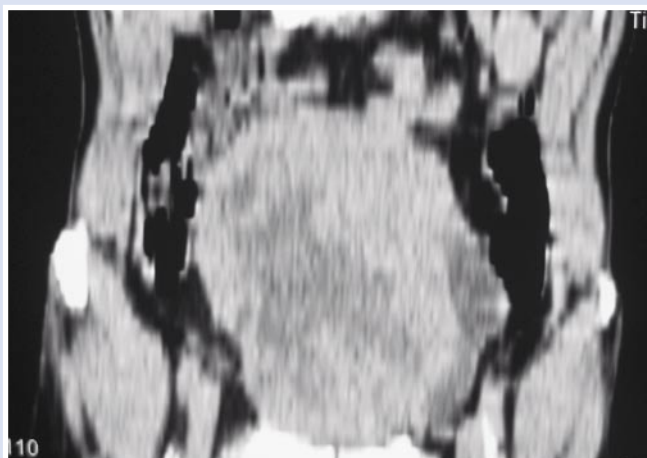
Рис. 1. Рецидив рака мочевого пузыря, инфильтрирующий переднюю брюшную стенку

#### Контактная информация

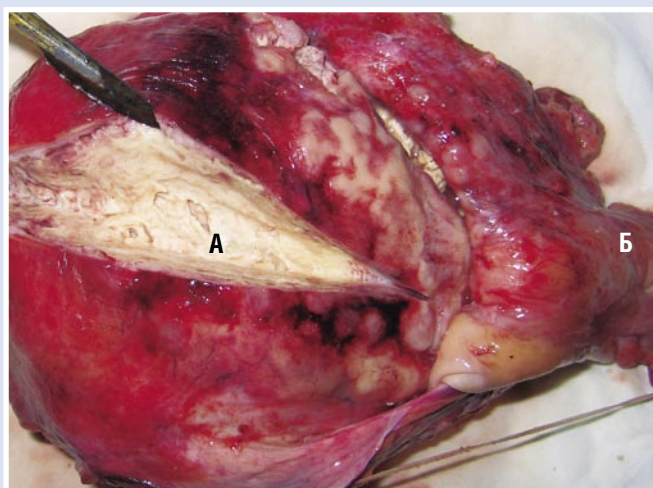
Костюк И.П.  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Тел.: +7 (921) 943-07-75  
e-mail: dr.igor.kostyuk@gmail.com



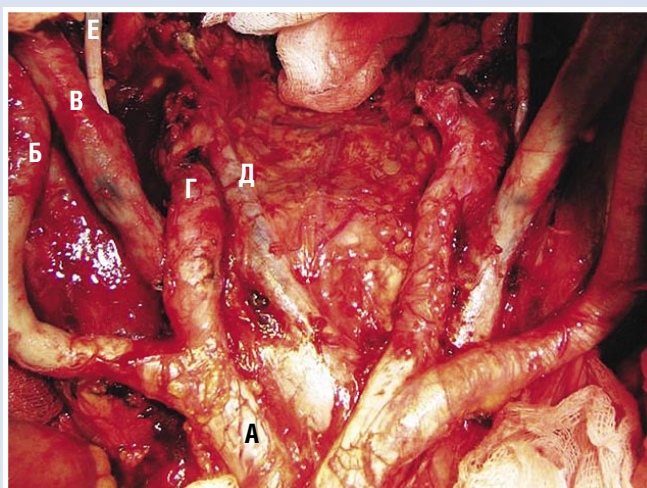
**Рис. 2.** Компьютерная термограмма (горизонтальный срез) малого таза пациента с рецидивом рака мочевого пузыря



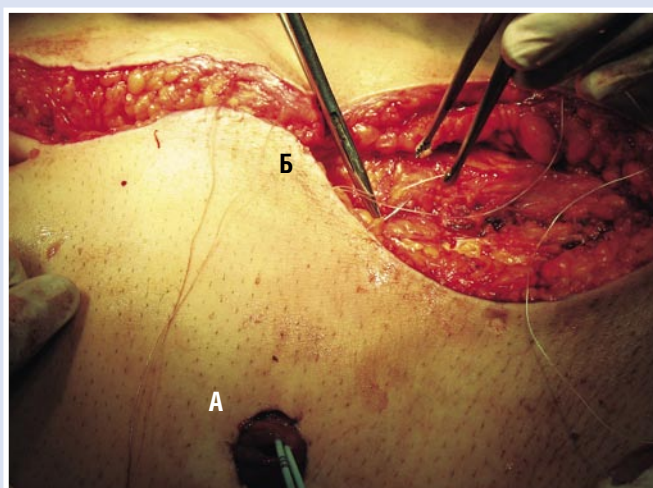
**Рис. 3.** Компьютерная термограмма (сагиттальный срез) малого таза пациента с рецидивом рака мочевого пузыря



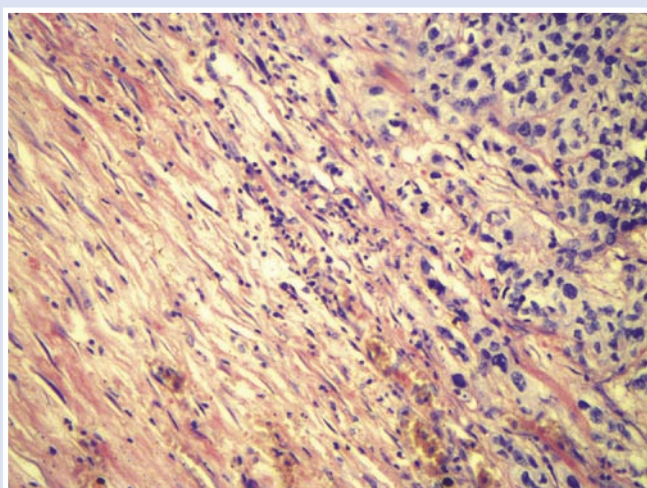
**Рис. 4.** Удаленный препарат. А – опухоль мочевого пузыря, выполняющая его просвет. Б – сегмент толстой кишки, инфильтрированный опухолью



**Рис. 5.** Операционное поле (малый таз) после ЭМТ. А – общая подвздошная артерии. Б – наружная подвздошная артерия. В – наружная подвздошная вена. Г – внутренняя подвздошная артерия. Д – внутренняя подвздошная вена. Е – запирательный нерв



**Рис. 6.** Закрытие операционной раны. А – сформированная уростома по методу Бриккера в правой подвздошной области. Б – устранение дефекта передней брюшной стенки



**Рис. 7.** Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности, распространяющаяся на все слои стенки мочевого пузыря (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ )

## АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ ЧИЖЕВСКИЙ – ЛЕОНАРДО ДА ВИНЧИ XX ВЕКА (ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СУДЕБ)

УДК: 613.693-057.4

Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

### Резюме

Представлены исторические параллели судеб Леонардо да Винчи и Александра Леонидовича Чижевского.

**Ключевые слова:** Чижевский, да Винчи.

### ALEXANDER LEONIDOVICH CHIZHEVSKY – LEONARDO DA VINCI OF THE XX<sup>TH</sup> CENTURY (HISTORICAL PARALLELS OF DESTINIES)

Shevchenko YL, Matveev SA, Gudymovich VG

Historical parallels of destinies of Leonardo da Vinci and Alexander Leonidovich Chizhevsky are discussed.

**Keywords:** Chizhevsky, da Vinci

*«...мы так привыкли к жалкой посредственности, что великие истины ослепляют нас, как Солнце, если посмотреть прямо на него».*

А.Л. Чижевский

В 2012 году исполнилось 560 лет со дня рождения Леонардо да Винчи и 115 лет со дня рождения Александра Леонидовича Чижевского (рис. 1, 2). Если слава первого гения после многовекового забвения и лжи достигла своего апогея: изданы полные собрания его живописи и графики, научные труды и литературное наследие. То признание заслуг перед человечеством второго гения весьма далеко от исторической справедливости. Хотя еще в сентябре 1939 года в Нью-Йорке состоялся Первый Международный конгресс по биологической физике и космической биологии, на котором А.Л. Чижевский был избран Почетным президентом. От имени конгресса в Нобелевский комитет был направлен Меморандум о научных трудах Чижевского. Но учитывая обстановку в Советском Союзе и крайне негативное отношение властей к нему (рис. 3), получить эту премию А.Л. Чижевский не мог, он отказался от выдвижения на Нобелевскую премию «по этическим мотивам». Но именно на этом международном конгрессе коллеги-ученые присвоили Чижевскому высшую моральную премию, назвав его «Леонардо да Винчи XX века». Такое международное признание не стало препятствием для расправы над ученым. И в 1942 году профессор Чижевский после третьего витка наветов был-таки репрессирован и до 1950 года находился в заключении. В

лагере он проявил редкое мужество в отстаивании достоинства. Силу его духа не могло сломить ничто, а поставил он себя так, что вызывал огромное уважение заключенных и опаску начальства. Он получил возможность заниматься в лагере научной работой и – беспрецедентный факт – отбыв свой срок заключения, добровольно остался на месяц, чтобы закончить научную работу по электрогемодинамике. В 1950 году Чижевский был сослан в Караганду, где он работал в лаборатории Областного Онкологического диспансера, в Карагандинском научно-исследовательском угольном институте, продолжая научный поиск по проблемам аэроионификации и структурному анализу движущейся крови. Кроме теории, его

научные труды несли и непосредственно прикладное значение. Так, многим больным в Карагандинской областной больнице при заживлении ран оказали помощь сеансы аэроионотерапии (рис. 4).

Детальное знакомство с биографией обоих гениев обнаруживает удивительные факты совпадения. Их жизненный путь напоминает «хождение по мукам». Их не признавали и не понимали современники, их открытия и достижения вызывали зависть и вражду окружающих. Но несмотря на все тернии, в жизни каждого из них встречались высокие покровители, оказавшие им существенную моральную, а подчас и материальную поддержку. У Леонардо да Винчи это прежде всего: флорентийский правитель Лоренцо II Великолепный,



Рис. 1. Портрет Леонардо, приписываемый его ученику Франческо Мельчи



Рис. 2. Александр Леонидович Чижевский

Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.  
 АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ ЧИЖЕВСКИЙ – ЛЕОНАРДО ДА ВИНЧИ XX ВЕКА (ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СУДЕБ)



Рис. 3. Заметка из газеты «Правда» о снятии с работы А.Л. Чижевского



Рис. 4. Люстра Чижевского

герцог Миланский Лодовико Сфорцо, герцог Валентино и Романьи Чезаре Борджиа, французский маршал Шарль д'Амбуаз, кардинал Джумано Медичи, французские короли Людовик XII и Франциск I. Чижевского защитил перед Сталиным нарком здравоохранения Н.А. Семашко, профессиональные интересы ученого отстаивали такие выдающиеся советские деятели, как Луначарский, Горький, Чичерин.

И да Винчи, и Чижевский получили хорошее образование, каждый для своей эпохи. На их пути встретились замечательные учителя. Примечательно, что у обоих в юношеском возрасте сложилась искренняя дружба: у Леонардо – с ведущим мастером раннего Возрождения Андреа дель Верроккьо, а у Александра – с Константином Эдуардовичем Циолковским. Чижевский воспринял многие философские воззрения основоположника ракетостроения, их дружба продолжалась до самой смерти Циолковского, хотя разница в возрасте составляла 40 лет. Во многом благодаря Чижевскому мировое научное сообщество признало приоритет русского ученого в теории реактивного движения.

У обоих ученых складывались весьма непростые отношения с прекрасным полом. Леонардо да Винчи до последних своих дней не обрел семейного счастья, сохранив удивительную верность собственному идеалу женщины, который он воплотил во всемирно известном портрете флорентийки Лизы Герардини («Мона Лиза») (рис. 5). Примечательно, что последний благодетель великого художника, французский король Франциск I не только заплатил за это произведение исключительно высокую цену, но и с поистине королевским великодушием позволил мастеру хранить свой шедевр у себя дома до самой смерти. В силу своих убеждений ученый сторонился прекрасного пола, вызывая необоснованные

кривотолки у окружающих. Хотя даже ученики не верили в его девственность, зная глубину и обширность познаний мастера в области репродуктивной системы не только человека, но и животных. А его анатомические рисунки в этой области развешивают последние сомнения даже у специалистов (рис. 6). Чижевский А.Л. впервые вступил в брак уже в зрелом возрасте: его первой женой в 1931 году стала актриса Малого театра Татьяна Сергеевна Рощина, у них родилась дочь Марина. Однако брак ученого со служительницей Мельпомены не выдержал испытаний репрессиями, официально они развелись в 1951 году. Свою вторую жену Чижевский встретил в ссылке, Нина Вадимовна Энгельгарт происходила из известного дворянского рода, много лет она провела в Гулаге.

Они оба увлекались живописью, хотя достижения их несопоставимы, но у обоих материальное благополучие зависело во многом от продажи своих картин. И если гений Леонардо да Винчи – художника – это всеобщая аксиома, то Чижевского вполне можно считать незаурядным художником-пейзажистом, кисти которого принадлежит более ста картин. Причем оба тратили средства от продажи своих художественных произведений на многочисленные научные опыты и эксперименты.

Оба оставили заметное литературное наследие, отличающееся ярко выраженной философской направленностью. Но если литературные произведения да Винчи в настоящее время общедоступны, то стихи и проза Чижевского – библиографическая редкость. Вот одно его четверостишие:

*«Жить гению в цепях не надлежит,  
 Великое равняется свободе,  
 И движется вне граней и орбит,  
 Не подчиняясь людям, ни природе».*

Хотя А.Л. Чижевский с детства писал стихи, еще в Калуге выпустил два поэтиче-



Рис. 5. Мона Лиза. Леонардо да Винчи. Лувр. Париж



Рис. 6. Совокупление мужчины и женщины в разрезе. Леонардо да Винчи. The Royal Collection. Her Majesty Queen Elizabeth II





Рис. 7. Памятник А.Л.Чижевскому на Пятницком кладбище



Рис. 8. Роботизированная система «да Винчи»



Рис. 9. Медаль премии имени А.Л. Чижевского

ских сборника: «Стихотворения» (1915 г.) и «Тетрадь стихотворений» (1919 г.), а также трактат «Академия поэзии» (1918 г.). Уже в постсоветское время в 1992 году вышла в свет книга его избранных стихотворений «Бесконечности». Среди оригинальных стихотворений есть и поэтические переводы. Его собственную поэтическую безупречность отмечали такие признанные и такие разные мастера слова, как А.Н. Толстой, Флоренский, Брюсов, Маяковский, Волошин... Впервые после отечественных классиков Державина, Фета и Тютчева поэзия Чижевского наполнилась космическим философским содержанием, полным ясности мыслей ученого-диалектика. Хотя он писал и лирические стихи о природе и родине, некоторые из них были переложены на музыку и стали песнями. Свой поэтический дар Чижевский неоднократно с успехом применял для выражения своего научного кредо:

*«В кругу светил, созвездий и планет  
Тебе, о Жизнь, кончины нет,  
Но лишь в мирах духовной красоты  
Бессмертия ликуешь Ты».*

Суждения этих двух титанов об искусстве весьма близки. «Живопись, пишет Леонардо, – наука и законная дочь природы... родственница Бога». «Сделать человека человеком – вот всепоглощающая цель искусства» – дополняет его Чижевский, уточняя, что «истинное искусство всегда нравственно». Ученый был убежден, что: «Выразить мимолетное чувство в нескольких словах и дать полную картину переживания, могущего направить наш дух в область космических волн и приобщить его к жизни вселенной – вот задача поэтического творчества».

Но больше всего общего у них в научном познании мира. У обоих поражает

широта научных взглядов и какое-то прямо сверхглобальное научное суждение. Трагедия Леонардо да Винчи стала в том, что его фундаментальные открытия в области естествознания, медицины, биологии, механики и других отраслях науки не были реализованы, так как на целые века опережали эпоху, в которой он творил. Чижевский же стал одним из основателей космического естествознания, основоположник космической биологии и гелибиологии, биофизик, основоположник аэроионификации, электрогемодинамики. Его научные взгляды отличались планетарным масштабом, что вызывало непонимание и раздражение у современников.

Философия Чижевского относится к космизму – феномену, возникшему в России и органически ей принадлежащему. Извечное стремление русского человека к целостности и постановке предельных вопросов бытия синтезировалось на рубеже XIX–XX веков с поворотом в сознание, породившем символизм в искусстве, историческую антропологию, теорию бессознательного в психологии. В России этот переворот особенно глубоко оказался связан с мировоззренческим взрывом. Подобно Копернику, Чижевский разрушал геоцентризм и завершил этот процесс в его последнем укрытии – науках о человеке и жизни. В марте 1918 года (в 21 год) он защитил в МГУ докторскую диссертацию, суть которой спустя 6 лет была изложена в брошюре «Физические факторы исторического процесса». (Необходимо подчеркнуть, что именно в таком возрасте Леонардо да Винчи вступил в гильдию художников, изучив основы рисунка и других необходимых дисциплин, а своими работами доказавший высочайший профессионализм). Открытие заключа-

лось в том, что происходящие примерно каждые 11 лет солнечные выбросы оказывают прямое воздействие на психику и поведение людей. Дополнительная солнечная энергия активизирует процессы, играя роль катализатора. Именно на эти промежутки максимальной солнечной активности приходится начала основных событий истории – войн, революций, массовых волнений, восстаний. Осознав это, молодой ученый ставит вопрос, гениальный по своей простоте и очевидности: «А почему бы не попытаться нам наполнить импульс, идущий из космических глубин, нужным нам вполне нами продуманным содержанием?».

И еще одно удивительное совпадение – оба ученых скончались в одном возрасте – 67 лет. Чижевский похоронен в Москве на Пятницком кладбище (рис. 7). Лучшим памятником великому да Винчи в наше время стало создание новой роботизированной системы под кодовым названием «да Винчи». А Российская академия медико-технических наук учредила премию имени А.Л.Чижевского. И еще одно совпадение: в Пироговском Центре есть и робот «да Винчи» (рис. 8) и лауреат премии имени А.Л. Чижевского – профессор Шалыгин Леонид Дмитриевич (рис. 9).

Жизнеописание великих умов любой эпохи несет в себе для потомков огромное нравственное значение. А всю полноту величия гениальных мыслителей, отмеченных Божьей милостью, дано постичь лишь поколениям, живущим через века после гениев.

#### Контактная информация

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
e-mail: nmhc@mail.ru

## ПИТОМЕЦ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ И ДУШЕВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ Л.В. БЛУМЕНАУ – КРУПНЕЙШИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ НЕВРОЛОГ (к 150-летию со дня рождения)

Михайленко А.А.<sup>1</sup>, Кузнецов А.Н.<sup>2</sup>, Ильинский Н.С.<sup>1</sup>, Кучеренко С.С.<sup>2</sup>

УДК: 616.8-057.4

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

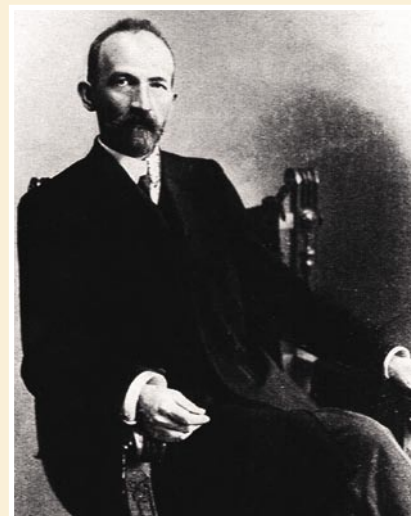
### Резюме

Л.В. Блуменау по праву входит в число питомцев кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии, которые стяжали славу отечественной неврологии (И.П. Мержеевский, В.М. Бехтерев, М.И. Аствацатуров, Л.М. Пуссеп, Б.С. Дойников, Л.И. Омороков, А.В. Триумфов, И.Я. Раздольский). Л.В. Блуменау принадлежит первое в России систематическое исследование проблемы бальнеотерапии нервных болезней. Его уникальное и фундаментальное руководство «Мозг человека» было настольной книгой для нескольких поколений неврологов в нашей стране. Л.В. Блуменау был яркой и незаурядной личностью, широко образованным и не лишенным поэтического дара человеком, крупным и оригинальным ученым, замечательным педагогом, высококлассным клиницистом.

### PUPIL OF DEPARTMENT OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE OF MILITARY MEDICAL ACADEMY L.V. BLUMENAU – THE LARGEST NATIVE NEUROLOGIST

Mikhailenko A.A., Kuznetsov A.N., Ilinskiy N.S.

L.V. Blumenau on the right is one of the pupils of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy, who courted fame domestic Neurology (I.P. Merzhayevskiy, V.M. Bekhterev, M.I. Astvatsaturov, L.M. Pussep, B.S. Doinikov, L.I. Omorokov, A.V. Triumfov, I.Y. Razdolski). L. V. Blumenau belongs to Russia's first systematic study of the problem of balneotherapy nerve disease. His unique and fundamental guide, «Human's brain» was required reading for several generations of neurologists in the country. L.V. Blumenau was bright and outstanding personality, well educated and not devoid of the poetic gift man, large and original scientist, an excellent teacher, highly qualified clinician.



Среди учеников и сотрудников кафедры нервных и душевных болезней Военно-медицинской академии (ВМА), стяжавших славу отечественной неврологии (И.П. Мержеевский, В.М. Бехтерев, М.Н. Жуковский, М.И. Аствацатуров, Б.С. Дойников, Л.И. Омороков, Л.М. Пуссеп, М.П. Никитин, Е.Л. Вендерович, А.В. Триумфов, И.Я. Раздольский и др.), достойное место занимает прекрасный отечественный невролог Л. В. Блуменау.

Леонид Васильевич Блуменау родился в 1862 г. в семье землевладельца в Псковской губернии [14]. Чтобы дать своему единственному сыну хорошее образование, родители продали свое имение в Псковской губернии и переехали в Петербург [6]. После окончания в Петербурге классической гимназии, в 1880 г. он поступил на естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета, а в 1882 г. был принят слушателем «приготовительного» курса ВМА. После окончания в 1886 г. академии он, как один из лучших учеников соответствующего выпуска, был оставлен по конкурсу на 3 года для усовершенствования на кафедре нервных и душевных болезней. В 1889 г. Л.В. Блуменау за представленное научное исследование «К уче-

нию о давлении на мозг» [3] конференцией ВМА был признан доктором медицины и по ее определению командирован на два года в Европу для дальнейшего усовершенствования. В период зарубежной научной командировки Л.В. Блуменау работал в Берлине у В. Вальдейера, в Лейпциге у П. Флексига, в Павии у К. Гольджи, в Париже у Ж. – М. Шарко [6].

После возвращения в 1892 г. в родные пенаты и прочтения двух пробных лекций он был признан приват-доцентом [14]. Состоя в должности «врача для командировок», он стал читать студентам 4 курса лекции по анатомии и физиологии мозга.

В течение шести сезонов Л.В. Блуменау работал по приглашению в Старой Руссе, что позволило ему сделать первое в России систематическое исследование по бальнеотерапии нервных болезней [6]. Эта проблема станет предметом научных изысканий для сотрудников кафедры следующих поколений – М.Н. Жуковского, С.И. Карчикяна, Г.А. Акимова [12].

Как бывший военный стипендиат Л. В. Блуменау должен был отслужить определенный срок в военном ведомстве. В 1897 г. он был назначен заведующим нервным отделением Уяздовского военного госпиталя в Варшаве.

После смерти О.О. Мочутковского, который вошел не только в историю отечественной неврологии, но и в историю «драматической медицины» (проводил на себе эксперименты с сыпным тифом), его преемником – ординарным профессором кафедры неврологии Клинического института великой княгини Елены Павловны – был избран в 1903 г. Л.В. Блуменау. Эту кафедру он возглавлял в течение 28 лет, во многом способствуя становлению ее научного и клинического авторитета и созданию в Клиническом институте первоклассного неврологического центра [8].

На первых этапах научной деятельности Л.В. Блуменау в ВМА в круг его интересов входило изучение влияния гипноза на возбудимость мозговой коры, антипирина и магнита на нервную систему, односторонней атрофии лица и множественной опухли черепной полости, нервных клеток спинного мозга и ядер блуждающего нерва, ядер задних канатиков и роландова вещества продолговатого мозга, истерического псевдоменингита, поражения спинномозгового конуса [14].

Л.В. Блуменау совместно с А.Е. Щербаком перевел на русский язык руководство А. Зелихмюллера о болезнях голов-

ного и спинного мозга [10], а совместно с Н.А. Вырубовым – работу Г. Андрэ, посвященную обзору болезней нервной системы [2].

Кафедральная научная проблематика в Клиническом институте охватывала широкий спектр неврологических проблем: нормальная и патологическая нейроанатомия, ангионеврология, нейроинфекции, хронические прогрессирующие заболевания нервной системы и неврозы.

Сотрудниками Л.В. Блуменау в разные годы были в будущем широко известные неврологи Б.С. Дойников, Б.И. Шарапов, Г.Г. Соколянский, М.О. Иогихес, И.Я. Раздольский, А.Г. Молотков и др.

Л.В. Блуменау является автором 70 научных публикаций. Несомненно, в историю неврологии он вошел, прежде всего, как автор фундаментального и классического руководства «Мозг человека» [4], которое он начал издавать выпусками с 1907 г. (в 1925 вышло второе издание). В книге всесторонне был обобщен мировой опыт изучения строения и функций мозга. Руководство также содержит немало результатов оригинальных исследований строения мозолистого тела и ядра Бурдаха, хода нервных волокон в головном и спинном мозге, двигательного центра в шейном утолщении спинного мозга, строения ядер блуждающего нерва, вторичного перерождения при очагах в мосту мозга, связей мозжечка и зрительного бугра и др. Руководство Л.В. Блуменау безусловно было настольной книгой для нескольких поколений отечественных неврологов.

Перу Л.В. Блуменау принадлежит несомненно удачная монография «Истерия и ее патогенез» [5], в которой автором впервые была предпринята попытка анализа клинического эквивалента недуга с позиции физиологии высшей нервной деятельности [9]. Изложению фактического материала предшествовал «очень содержательный» по утверждению С.Н. Давиденкова [9] обзор истории изучения истерии. Л.В. Блуменау был убежденным сторонником нозологической самостоятельности недуга с удивительно «характерной физиономией», что не является прерогативой для многих болезней. Отсутствие в клинике заболевания его времени фаз «клоунизма», «страстных поз» и жестов автор объяснял возможностью внушения у пациентов Питье – Сальпетриера (один из самых крупных и старинных госпиталей Парижа). В генезе истерии Л.В. Блуменау придавал важ-

нейшее значение сочетанию воздействия аффекта с самовнушением. Он утверждал, что у таких больных проявления чувств гораздо сильнее самих чувств, а повышению миотатических рефлексов сопутствует возбуждение всего тела. Автор не разделял широко распространенные представления о «бегстве в болезнь» у пациентов с истерией. Он утверждал, что есть немало больных истерией, которые честно стремятся к выздоровлению. Безусловно правомерна позиция автора о необходимости комплексного лечения заболевания.

По образцу и подобию научных собраний врачей, учрежденных В.М. Бехтеревым на кафедре нервных и душевных болезней ВМА в 1895 г., и школу которых в свое время прошел Л. В. Блуменау, в 1914 г. он организовал подобные научные собрания на своей кафедре. Прерванные в связи с Первой мировой войной, они были возобновлены в 1922 г.

Трагические события в стране в первой четверти XX-го столетия стали причиной прекращения деятельности первого в стране общества невропатологов и психиатров в Петербурге, организация которого восходит к 1859 году [1, 11, 13, 15]. По инициативе Л.В. Блуменау, поддержанной ведущими неврологами города, в 1924 г. деятельность общества была возобновлена, а его председателем на научном собрании неврологов города был избран Л.В. Блуменау.

Широко эрудированный ученый (свободно владел многими древними и новыми иностранными языками), Л.В. Блуменау обладал несомненным поэтическим даром, его произведения (с псевдонимом «Леонид Долинин») печатались в популярных журналах. После смерти автора друзья и почитатели в 1935 г. опубликовали его переводы Палатинской антологии («Греческие эпиграммы»). Некоторые его стихотворения были положены на музыку.

Л.В. Блуменау скончался 10 ноября 1931 г. В памяти неврологов он остался яркой и незаурядной личностью, обаятельным человеком, крупным ученым, замечательным педагогом, высококлассным клиницистом, блестящим медицинским организатором.

#### Литература

1. Акимов Г.А. К истории деятельности Ленинградского научного общества невропатологов и психиатров (первые годы) / Г.А. Акимов, А.Е. Архангельский // Журн. невропат. и псих. – 1983. – Т. 83. – № 7. – С. 1067 – 1069.
2. Андрэ Г. Клинический обзор болезней нервной системы / Г. Андрэ. Перевод с франц. д-ров Л.В.

- Блуменау и Н.А. Вырубова. – СПб.: Главн. воен.-мед. упр., 1898. – 819 с.
3. Блуменау Л.В. К учению о давлении на мозг: дис. ... д-ра медицины / Л. В. Блуменау. – СПб.: ВМА, 1889. – 160 с.
4. Блуменау Л.В. Мозг человека / Л. В. Блуменау. – Л. – М.: Гос. изд., 1925. – 2-е изд. – 371 с.
5. Блуменау Л.В. Истерия и ее патогенез / Л. В. Блуменау. – Л.: Сошкин, 1926. – 77 с.
6. Вайнштейн З.М. Профессор Леонид Васильевич Блуменау / З.М. Вайнштейн // Журн. для усовершенствования врачей. – 1927. – № 4. – С. 259–261.
7. Глязер Г. Драматическая медицина. Пер. с нем. / Г. Глязер. – Б. М.: Молодая гвардия, 1962. – 208 с.
8. Давиденков С.Н. Кафедра нервных болезней / С.Н. Давиденков // 75 лет Ленинградскому Гос. ордену Ленина институту усовершенствования врачей им. С.М. Кирова (1885–1960). – Л.: Б. и., 1960. – С. 72–89.
9. Давиденков С.Н. Неврозы / С.Н. Давиденков. – Л.: Медгиз, 1963. – 271 с.
10. Зелихмюллер А. Руководство к изучению болезней спинного и головного мозга, равно и общих неврозов. Для врачей и студентов. / А. Зелихмюллер. Пер. с нем. Л. Блуменау и А. Щербак – СПб.: Изд. Глав. воен.-мед. упр., 1889–1890. – Вып. 1 – 336 с. – Вып. 2. – С. 337–932.
11. Михайленко А.А. История становления и развития первого отечественного общества неврологов в Санкт-Петербурге / А.А. Михайленко [и др.] // Неврологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 59–61.
12. Михайленко А.А. История отечественной неврологии. Петербургская неврологическая школа / А. А. Михайленко. – СПб.: «Фолиант», 2007. – 480 с.
13. Розенбах П.Я. К истории общества психиатров в С.-Петербурге / П.Я. Розенбах // Вестник клинической и судебной псих. и невропат. – 1899. – Т. 13. – С. 344–348.
14. Текутьев Ф.С. Исторический очерк кафедры и клиники душевных и нервных болезней при Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии / Ф. С. Текутьев. – СПб.: Воен. типография Главн. штаба, 1898. – 303 с.
15. Триумфов А.В. К столетию Ленинградского общества невропатологов и психиатров / А. В. Триумфов, Д. К. Богородинский // Вопросы психиатрии и невропатологии. – Л.: Б. и., 1964. – В. 10. – С. 5–16.

#### Контактная информация

Ильинский Н.С.  
 Тел.: +7 (911) 764-34-21  
 e-mail: nika\_il2@mail.ru



## ОТКРЫТИЕ ПАМЯТНИКА ИВАНУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЮРОВУ

**Матвеев С.А.**

*Национальный медико-хирургический  
Центр им. Н.И. Пирогова*

19 июня на территории Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко прошло торжественное открытие памятника выдающемуся организатору отечественного военного здравоохранения генерал-лейтенанту медицинской службы Юрову Ивану Александровичу. Митинг открыл начальник госпиталя профессор, доктор медицинских наук, Почетный доктор Пироговского Центра, генерал-майор медицинской службы Игорь Борисович Максимов, который отметил выдающиеся заслуги Ивана Александровича перед Вооруженными Силами, его медицинскими учреждениями и частями. Примечательно, что к открытию памятника перед историческим корпусом госпиталя была благоустроена аллея Славы военных медиков, и это первый бюст на ней. Автором памятника стал народный художник России, академик Российской академии художеств Александр Рукавишников, который поблагодарил командование госпиталя за оказанную честь изваять



памятник И.А. Юрову. Творчество этого скульптора отмечается необыкновенной самобытностью и неповторимой оригинальностью. Заслуженную славу ему принесли созданные им памятники Владимиру Высоцкому, Мстиславу Растроповичу, Юрию Никулину, Владимиру Набокову, Николаю Пирогову, святителю Николаю Чудотворцу, Николаю Старостину, Льву Яшину. С особой теплотой и искренностью поделился своими воспоминаниями академик Ю.Л. Шевченко – зять И.А. Юрова. По его словам Иван Александрович сочетал в себе высочайший профессионализм, жесткую, но справедливую требовательность и необычайную душевную теплоту и заботу о подчиненных. Не имея ученых званий и степеней, он стал Учителем для многих поколений военных врачей нашей страны.

Завершился митинг торжественным прохождением почетного караула с отдаванием воинских почестей увековеченному в бронзе генерал-лейтенанту И.А. Юрову.



23 мая 2012 г. президент Пироговского Центра Юрий Леонидович Шевченко был избран Общим собранием Академии медицинских наук Украины иностранным членом Академии.