

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2017, № 1

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, Е.В. Елисеева, А.В. Ларюшкина (отв. секретарь), Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, П.А. Лукьянов, В.И. Невожай, В.А. Невзорова, К.В. Стегний, Л.В. Транковская (зам. главного редактора), В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), Н.А. Догадина, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Ю.Ю. Первов, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, И.Е. Чазова (Москва), Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baoshang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственный редактор номера *Е.П. Костив*

Тихоокеанский медицинский журнал, 2017, № 1 (67)

Январь–март 2017 г.

Решением президиума ВАК Минобрнауки России включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)
на базе научной электронной библиотеки eLIDRARY.RU

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),
Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),
Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»:

690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел./факс: +7 (423) 245-56-49

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-13584 от 20.09.2002 г.

Издатель Тихоокеанский государственный медицинский университет
690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2
Тел./факс: +7 (423) 242-97-78

Главный редактор В.Б. Шуматов
Зав. редакцией Т.А. Кожевникова
Редактор И.М. Забавникова
Технический редактор Е.С. Аношина
Корректор И.М. Луговая

Подписано в печать 10.02.2017 г.
Отпечатано 22.02.2017 г.
Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 13. Заказ № 184.
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»
690062, Владивосток, ул. Днепровская,
426, тел.: +7 (423) 230-23-06

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgtmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://vgtmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайтах <http://tmj-vgtmu.ru>, <http://vgtmu.ru>

Обзоры

Прохоров А.В.
Современный взгляд на гангрену Фурнье 5

Костив Р.Е., Калининко С.Г., Матвеева Н.Ю.
Трофические факторы роста костной ткани,
их морфогенетическая характеристика и клиническое
значение 10

Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Костив Е.П., Солод Э.И.,
Какабадзе М.Г., Роскидайло А.С.
Клинические аспекты осложнений повреждений таза 17

Раповка В.Г., Левицкий А.А., Соболевская О.А.
К вопросу о коррекции венозных клапанов
при хронической венозной недостаточности
нижних конечностей 24

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.
Аваскулярный некроз головки бедренной кости 27

Кабалык М.А.
Биомаркеры и участники ремоделирования
субхондральной кости при остеоартрозе 36

Лекции

Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Тарский Н.А., Сергиенко В.Б.,
Аниелес А.А., Реутов В.П., Юдаев А.А.
Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная
диагностика предшествующих возрастных
нейродистрофических изменений организма 42

Оригинальные исследования

Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В.
Гипертрофия миокарда левого желудочка:
вероятность развития и срок возникновения 52

Насирдинова Ж.М., Мусуралиев М.С.
Анализ состояния репродуктивного здоровья
беременных женщин с туберкулезом в Кыргызстане 56

Мордвинов Ю.П., Апанасевич В.И., Болтаев Ю.Ю.
Возможности предоперационной диагностики
склерозирующего аденоза молочной железы 58

Погосян Р.Р., Васильченко М.И., Забелин М.В., Семенякин И.В.
Анализ осложнений после гетеротопической
илеостомии и их лечение 62

Гончаров А.В., Апанасевич В.И.
Локальные изменения молочной железы
после хирургического лечения внутрипротокового
папилломатоза 64

Султанбеков Р.А., Джунушалиев К.К., Саржевская М.П.,
Айтбаев Э.С., Миненков Г.О.
Лечение рака нижней губы 65

Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Попов С.В., Биктимиров
Р.Г., Санжаров А.Е., Преснов К.С., Орлов И.Н., Кочкин А.Д.,
Сергеев В.П., Новиков А.Б., Биктимиров Т.Р., Галлямова С.В.,
Насырова Н.И., Аминова Л.Н., Павлова С.А., Михайликов Т.Г.,
Харчук А.В., Ерин С.А.

Особенности лапароскопических операций в условиях
спаечной болезни брюшины и возможности
ее лапароскопического лечения и профилактики 69

Радьков И.В., Лантух А.В., Костив Е.П., Гуляева С.Е.,
Овчинникова А.А.

Анализ послеоперационной детальности
при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях 73

Калининко Ю.А.
Изменение свойств костной ткани у подростков
с сочетанной ортодонтической и хронической
соматической патологией 78

Сарванов И.А., Раповка В.Г., Соболевская О.А.
Выбор метода хирургического лечения
хронического панкреатита 81

Методика

Шаповалов А.С., Полежаев А.А., Белов С.А.
Коллапсотерапия при туберкулезе легких:
возвращение к истокам 84

Семёнычев Д.В., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А.,
Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Кочкин А.Д., Кнутов А.В.
Сравнительная оценка эффективности
различных энергетических блоков в биполярной
хирургии простаты 88

Джунушалиев К.К., Саржевская М.П.,
Айтбаев Э.С., Султанбеков Р.А., Миненков Г.О.
Одномоментная пластика дефекта глотки
при хирургическом лечении рака грушевидного синуса 90

Приходько К.А., Птух Е.Я., Стегний К.В.
Одномоментная реконструкция молочной железы
с использованием имплантатов и ацеллюлярного
дермального матрикса 93

Наблюдения из практики

Васильева Т.Г.
Нарушение обмена веществ:
от синдрома до редкого заболевания 95

Юбилей

Черток В.М., Швалев В.Н., Пиголкин Ю.И.
«Чем больше ты сделал, тем дольше ты жил».
К 95-летию со дня рождения П.А. Мотавкина 98

Reviews

Prokhorov A.V.
The modern view of Fournier gangrene 5

Kostiv R.E., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu.
Trophic factors of bone growth, their morphogenetic
characterization and clinical significance 10

*Lazarev A.F., Gudushauri Ya.G., Kostiv E.P., Solod E.I.,
Kakabadze M.G., Roskidailo A.S.*
Challenging issues of the doctrine of the pelvis polytrauma..... 17

Rapovka V.G., Levitskii A.A., Sobolevskaia O.A.
On the question of the venous valves correction
in chronic venous insufficiency of the lower limb 24

Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K.
Avascular necrosis of the femoral head 27

Kabalyk M.A.
Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis 36

Lectures

*Shvalev V.N., Rogoza F.N., Tarsky N.A., Sergienko V.B.,
Ansheles A.A., Reutov V.P., Yudaev A.A.*
Sudden cardiac death and morphofunctional diagnostics
previous age neurotrophic changes of organisms 42

Original Researches

Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V.
Left ventricle myocardial hypertrophy:
the probability of occurrence and duration 52

Nasirdinova J.M., Musuraliev M.S.
The analysis of the reproductive health condition
in pregnant women with tuberculosis in Kyrgyzstan 56

Mordvinov Yu.P., Apanasevich V.I., Boltaev Yu. Yu.
Features of preoperative diagnosis
of the breast sclerosing adenosis 58

Pogosyan R.R., Vasilchenko M.I., Zabelin M.V., Semenyakin I.V.
Analysis of complications after heterotopic ileocystoplasty
and their treatment 62

Goncharov A.V., Apanasevich V.I.
Local changes in the breast after surgery
for intraductal papillomatosis..... 64

*Sultanbekov R.A., Dzhunushaliev K.K., Sarzhevskaya M.P.,
Aytbaev E.S., Minenkov G.O.*
The treatment of the lower lip cancer 65

*Lucevich O.E., Gallyamov E.A., Popov S.V., Biktimirov R.G.,
Sanzharov A.E., Presnov K.S., Orlov I.N., Kochkin A.D.,
Sergeev V.P., Novikov A.B., Biktimirov T.R., Gallyamova
C.V., Nasirova N.I., Aminova L.N., Pavlova S.A., Mikhaylikov
T.G., Kharchuk A.V., Yerin S.A.*
Peculiarities of laparoscopic interventions
in peritoneal adhesions and approaches
of their prevention and treatment 69

*Radkov I.V., Lantukh A.V., Kostiv E.P., Gulyaeva S.E.,
Ovchinnikova A.A.*
Analysis of post-surgery mortality
in hypertensive intracerebral hemorrhage 73

Kalinicheko Yu.A.
Changing the properties of bone tissue in adolescents
with combined orthodontic and chronic somatic diseases..... 78

Sarvanov I.A., Rapovka V.G., Sobolevskaia O.A.
The choice of surgical treatment method
of chronic pancreatitis81

Methods

Shapovalov A.S., Polezhaev A.A., Belov S.A.
Collapse therapy in pulmonary tuberculosis:
a return to basics 84

*Semyonychev D.V., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpukhin I.V.,
Puchkin A.B., Kochkin A.D., Knutov A.V.*
Comparative evaluation of the effectiveness of various energy
blocks in the bipolar prostate surgery 88

*Dzhunushaliev K.K., Sarzhevskaya M.P., Aytbaev E.S.,
Sultanbekov R.A., Minenkov G.O.*
Simultaneous plastic of the pharynx defect in the surgical
treatment of cancer of the pyriform sinus..... 90

Prikhodko K.A., Ptukh E.Ya., Stegnyy K.V.
Immediate breast reconstruction using implants
and acellular dermal matrix..... 93

Practice Observations

Vasilyeva T.G.
Metabolic disorders: from syndrome to the rare disease 95

Anniversaries

Chertok V.M., Shvalev V.N., Pigolkin Yu.I.
“The more you have done the more you lived”
By the 95th anniversary of the birth of P.A. Motavkin 98

УДК 616.67-002.4-036.111

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.5-9

Современный взгляд на гангрену Фурнье

А.В. Прохоров

Городская клиническая больница № 57 (105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., 51)

Гангрена Фурнье (молниеносная гангрена мошонки) – редкая форма инфекционного некротизирующего фасциита гениталий и промежности полимикробной этиологии. Она относится к острым хирургическим заболеваниям, характеризуется стремительным септическим течением и высокой летальностью, достигающей 88%. В представленном обзоре литературы освещаются эпидемиология, этиология, патогенез, клиничко-лабораторная картина, диагностика, лечение, исход и прогноз заболевания. Затрагиваются вопросы, касающиеся экономических затрат на лечение, обусловленных длительной госпитализацией. Обсуждаются новые методы адьювантного лечения: гипербарическая оксигенотерапия, вакуум-терапия. Обращается внимание, что прогноз заболевания зависит, прежде всего, от своевременной диагностики и сроков хирургического вмешательства.

Ключевые слова: молниеносная гангрена мошонки, диагностика, методы визуализации, лечение.

Молниеносная гангрена мошонки, или гангрена Фурнье (ГФ), относится к редким, недостаточно изученным и малознакомым широкому кругу врачей заболеваниям. Она чаще развивается у лиц пожилого возраста с иммунодефицитным статусом, страдающих сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, ожирением [1, 3, 6]. За последнее десятилетие заболеваемость ГФ, по разным оценкам, выросла в 2,2–6,4 раза, что, вероятно, связано с увеличением количества иммунокомпромированных пациентов в популяции [1, 4, 11, 12, 29].

ГФ – острое хирургическое заболевание, требующее неотложных лечебных мероприятий. Прогноз здесь зависит, прежде всего, от сроков оказания лечебной помощи. Задержка в лечебных мероприятиях в течение нескольких часов сопровождается высокой летальностью, достигающей 88%, вследствие развития септического шока и его осложнений [25, 29].

В связи с ростом заболеваемости ГФ интерес к данной нозологии за последнее время значительно возрос. Количество публикаций, посвященных различным аспектам этой патологии, за последние 15 лет в сравнении с аналогичным периодом конца прошлого века увеличилось в 1,5–1,7 раза. Активно обсуждаются вопросы, связанные с ранней диагностикой и стратегией лечения, новые методы адьювантной терапии (гипербарическая оксигенотерапия, вакуум-терапия), возможности современных лучевых способов исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография), клиничко-лабораторные предикторы и факторы прогноза, определяющие развитие и исход заболевания. Немалое место уделяется этиологии и механизмам развития ГФ.

Историческая справка. Существует предположение, что первое описание болезни принадлежит Гиппократу (около 500 лет до н.э.), который рассматривал ГФ как летальную скоротечную форму рожистого воспаления мошонки [8, 12]. Среди отечественных ученых первое сообщение о ГФ принадлежит врачу П. Добычину, который в 1862 г. опубликовал наблюдение молниеносной гангрены мошонки (*gangrene fulminans scrotalis*).

В 1865 г. известным хирургом И.В. Буяльским было сделано сообщение об успешном лечении больного с гангреной мошонки, течение которой сопровождалось полным обнажением яичек и семенных канатиков [3, 5]. Среди зарубежных исследователей первое описание заболевания принадлежит французскому врачу Бауреньи (Baurienne) – 1764 г. И только в 1883 г. парижский дерматовенеролог Жан Альфред Фурнье (J.A. Fournier) на основании пяти наблюдений подробно описал это заболевание в виде «спонтанной фундроянтной гангрены мошонки» (*gangrene foudroyante de la verge*) [2, 12, 25].

Терминология. В литературе представлено около 15 названий ГФ: первичная гангрена мошонки, самопроизвольная гангрена мошонки и полового члена, эпифасциальная гангрена половых органов, гангренозная рожа мошонки, анаэробная и газовая флегмона мошонки и т.п. Наиболее употребительные термины: «молниеносная гангрена мошонки» (в отечественной литературе) и «гангрена Фурнье» (в зарубежной литературе) [1–3, 5, 7, 16, 20, 29].

Эпидемиология. Гангрена половых органов – крайне редкое заболевание. Она встречается в 1,6 случая на 100 000 человек в год, достигая 0,02–0,09% всех поступлений в хирургический стационар [6, 12]. Средний возраст пациентов с ГФ и соотношение мужчин и женщин составляют 50,9 года и 10:1, соответственно [9–11, 19, 20]. Нозология не имеет сезонных колебаний и эндемичных регионов [4]. Тем не менее отмечена более высокая заболеваемость в странах Азии и Африки, чем в Европе и США. Но при этом смертность при ГФ в США и Европе превышает показатели смертности в слабо развитых странах, что объясняется преобладанием здесь доли антибиотикоустойчивых штаммов каузативной микрофлоры в микробных ассоциациях у пациентов с ГФ [7, 11, 18, 25, 29].

Предрасполагающие факторы. ГФ развивается, как правило, у иммунокомпромированных пациентов, страдающих сахарным диабетом (в 32–66% случаев), хроническим алкоголизмом (в 25–66%), ожирением, злокачественными новообразованиями, наркоманией [1, 3, 5, 24, 26]. К местным предрасполагающим факторам относятся анатомические особенности аногенитальной

зоны: относительная тонкость и повышенная увлажненность кожи мошонки с рыхлой и слабо развитой подкожной жировой клетчаткой, близость уретры и анального канала, создающая благоприятные условия для обсеменения патогенной флорой промежности и кожи мошонки [1, 2, 13–17, 22, 27, 30].

Этиология. Причины ГФ можно установить в 95–97% случаев [12, 17, 26]. Ей предшествуют травмы (в том числе, ятрогенные) и гнойно-воспалительные заболевания толстой кишки – в 30–50%, урогенитальной сферы – в 20–40%, кожи мошонки и промежности – в 20% случаев [1–4, 10–12, 15]. Среди причин ГФ одной из самых частых называют перианальный абсцесс, встречающийся в 67–82% наблюдений [12, 20, 22, 24]. У женщин в дополнительные факторы риска ГФ включают септический аборт, бартолинит, абсцессы вульвы и генитальный пирсинг [12, 21]. Укусы насекомых, ожоги, травмы, обрезание и гнойный омфалит характерны для ГФ у детей и новорожденных [15, 21].

Патогенез. В свете современных представлений о природе заболевания ГФ рассматривается как некротизирующий фасциит аногенитальной области полимикробной этиологии [2, 6, 29]. В патогенезе страдания придается значение синергетическому действию высоковирулентной инфекции, острому нарушению кровообращения в наружных половых органах и снижению иммунной реактивности [1, 3, 4]. Гнойно-некротический процесс распространяется вдоль поверхностной фасции промежности и наружных половых органов стремительно, со скоростью 2–3 см в час, и в развернутой стадии нередко переходит на ягодицы, бедра и переднюю брюшную стенку [17, 29]. Поражение яичек и полового члена, ввиду отдельного от мошонки кровообращения, наблюдается относительно редко – в 10–30% случаев [8, 13, 19, 22]. Каузативная микрофлора при ГФ представлена микробными ассоциациями, состоящими из 4–5 аэробных и анаэробных микроорганизмов [1–3, 5, 6]. Наиболее распространенными возбудителями служат *Escherichia coli*, *Klebsiellae*, *Bacteriodes*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (в том числе, штаммы MRSA), *Peptostreptococcus* [2, 3, 11]. Совместное действие этих микроорганизмов сопровождается продукцией экзотоксинов, включающих ферменты лецитиназу, коллагеназу и гиалуронидазу, вызывающих тромбоз сосудов кожи и подкожной клетчатки, некроз, лизис мягких тканей и газообразование [13, 17, 21].

Клиническая и лабораторная картина, диагностика. Сроки госпитализации при ГФ очень переменчивы и составляют от 3 до 30 суток (в среднем $8 \pm 5,2$ суток). Более 80% пациентов поступают в стационар в сроки, превышающие трое суток от начала заболевания [1–3, 5, 13–19]. Наиболее частыми ранними симптомами являются отек мошонки, боль, гиперемия, зуд, крепитация и лихорадка [3, 5, 7]. Продромальный период составляет 2–12 дней, в среднем 5–7 дней [1, 5, 7, 9]. Визуальный осмотр выявляет бронзовую окраску, индурацию, отек и везикулярные высыпания на коже мошонки, которые быстро лопаются, выделяя специфичный зловонный желто-коричневый экссудат [14, 18]. Одним из ранних

признаков ГФ может быть появление черного пятна на коже мошонки (зоны некроза) при наличии системных признаков инфекции [1, 2, 4]. Площадь некроза подкожной жировой клетчатки и поверхностной фасции значительно больше зоны некроза кожи (феномен «верхушки айсберга») [3, 5]. Подкожную крепитацию (resp., эмфизема), которая определяется у 11,7–64% пациентов, относят к патогномоничным признакам и абсолютным показаниям к эксплоративному хирургическому вмешательству [3, 5, 17, 22, 25, 29]. Системные проявления ГФ имеют значительную переменчивость – от легкой слабости до септического шока [3]. Системная воспалительная реакция организма чаще выражена и включает фебрильную лихорадку, тахикардию, тахипное, гиперлейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, обезвоживание, тромбоцитопению, анемию, гипокальциемию и гипергликемию [4, 11, 13, 23, 25]. Эти лабораторные изменения отражают септическое состояние и неспецифичны для ГФ. В целом, имеется корреляция септических проявлений с объемом тканей, вовлеченных в некротический процесс [4]. Заболевание длится 5–8 дней [7–9, 21, 24]. С окончанием отторжения тканей наблюдаются репаративные процессы с развитием грануляций и краевой эпителизации, после чего на месте отторгнувшихся структур остаются рубцы, происходит деформация половых органов. Однако значительно чаще ГФ без адекватной терапии заканчивается летальным исходом на фоне сепсиса [1, 2, 4, 6, 21, 26, 29].

Дифференциальный диагноз проводится на ранних стадиях заболевания с мягким шанкром и фагеденизацией наружных половых органов при сифилисе, гангренозным баланопоститом при сахарном диабете, флегмоной мошонки, острым эпидидимоорхитом, острым заворотом яичка, ущемленной пахово-мошоночной грыжей; у женщин – с гангренозным диабетическим вульвитом [1, 4, 5, 26, 29]. С появлением классических признаков заболевания в виде прогрессирующего некроза и лихорадки диагностика ГФ не представляет трудностей, если в таких ситуациях помнить о возможности ее развития [4, 5].

В целях своевременной диагностики ГФ С.Н. Wong et al. [28], используя шесть лабораторных показателей анализа крови (общее количество лейкоцитов, гемоглобин, натрий, глюкоза, сывороточный креатинин и С-реактивный белок), при помощи регрессионного статанализа разработали полуколичественный метод оценки риска развития некротизирующей инфекции (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis – LRINEC) в виде балльной шкалы. Все пациенты с подозрением на ГФ, согласно этой шкале, могут быть стратифицированы в три группы: с низкой степенью риска (количество баллов менее 5, вероятность ГФ менее 50%), со средней степенью риска (количество баллов не менее 6, вероятность ГФ 50–75%) и с высокой степенью риска (количество баллов более 8, вероятность ГФ выше 75%). В качестве порогового значения было принято количество баллов равное 6. Показано, что при средней и высокой степенях риска ГФ (количество баллов равно или более 6) положительная и отрицательная прогностическая ценность теста была

высокой: 92 и 96 %, соответственно. В настоящее время использование шкалы LRINEC рекомендуется всем пациентам, поступившим в стационар с подозрением на ГФ. При количестве баллов 6 и более они должны быть тщательно обследованы на предмет ГФ и находиться под динамическим наблюдением [28, 29]. К недостаткам теста относится снижение его диагностической ценности при наличии других воспалительных заболеваний. В этих случаях, чтобы избежать ошибок, необходимо интерпретировать результаты теста с осторожностью, в контексте с клиническими данными [18, 25]. При малейшем клиническом подозрении на ГФ применяется минимальное эксплоративное хирургическое вмешательство с пальцевой ревизией и срочной инцизионной биопсией мягких тканей, которое выполняется под местной анестезией и является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики этого заболевания [1, 4, 5, 7, 20, 21]. При очевидных признаках ГФ объем эксплоративной операции должен быть расширен до широких «лампасных» разрезов и некрэктомии мягких тканей уже под общим обезболиванием [4, 5, 7, 12].

Методы визуализации. При развернутой клинической картине диагностика ГФ, как правило, не представляет сложностей [1, 2, 5]. В таких случаях неотложные лечебные мероприятия нередко осуществляются без применения лучевых средств визуализации [1, 2, 21]. Лучевые методы исследования показаны в диагностически неясных или осложненных случаях: в ранней стадии заболевания, когда клинико-лабораторные проявления неспецифичны или в послеоперационном периоде – при рецидиве заболевания. Кроме того, они применяются для планирования объема хирургического вмешательства при обширном гнойно-некротическом процессе, поражающем несколько анатомических регионов [4, 5, 21, 27, 28]. В настоящее время из лучевых методов исследования при ГФ применяются рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). По мнению большинства авторов, методом выбора в диагностике ГФ является КТ [5, 18, 21]. Она позволяет быстро и с высокой точностью, достигающей 95–98 %, диагностировать заболевание, установить причину и масштаб распространения патологического процесса, определить лечебную тактику [26]. Диагностические возможности МРТ и КТ сопоставимы [16, 21, 29]. Однако длительность исследования и соматически тяжелый контингент пациентов ограничивают применение МРТ [26, 28]. Рентгенография и УЗИ относятся к методам первичной визуализации и рекомендованы для палат интенсивной терапии: при положительных результатах они позволяют незамедлительно начать лечебные мероприятия [5, 6, 11, 21]. Кроме того, УЗИ дополнительно применяется с дифференциально-диагностической целью: в сомнительных случаях оно позволяет исключить острые заболевания пахово-мошоночной области, симулирующие начальные проявления ГФ [13, 14, 16, 21].

Лечение. Лечение ГФ должно быть комплексным и начинаться сразу же при поступлении пациента в хирургический стационар. Любая задержка в инициации лечения связана с высокой вероятностью летального

исхода вследствие развития сепсиса и его осложнений. Краеугольным камнем в лечении ГФ является экстренное хирургическое вмешательство в сочетании с мощной антибактериальной и противошоковой терапией [1–7, 9–11, 23–26, 29]. Хирургическая тактика включает многократные санационные некрэктомии (в количестве от 1 до 8, в среднем – 4) с применением лампасных разрезов, широкое вскрытие и дренирование флегмон и абсцессов мягких тканей аногенитальной области; по неотложным показаниям или в превентивных целях (для исключения контаминации раны) осуществляются отведения кала и мочи, в отдаленном периоде – различные виды реконструктивно-пластических операций с использованием местных тканей и свободных кожных или кожно-мышечных лоскутов [7, 12, 14].

С учетом полимикробной (аэробной и анаэробной) каузативной микрофлоры препаратами выбора считаются цефалоспорины (цефтриаксон) или фторхинолоны (флоксан), аминогликозиды (гентамицин) и метронидазол (метрогил) [1–3, 5, 7, 8]. При тяжелых формах ГФ в комплекс антибактериального лечения включается антибиотик из класса карбапенемов (имипенем). Антибактериальная терапия проводится сразу после постановки диагноза одновременно с подготовкой к операции. Суточную дозу препаратов и продолжительность антибактериальной терапии определяют индивидуально в зависимости от степени распространенности гнойно-некротического поражения и тяжести состояния больных. Длительность антибактериальной терапии составляет в среднем 7–10 суток [1, 3, 12].

Противошоковые мероприятия при ГФ направлены на поддержание гемодинамики, прежде всего сердечного выброса, адекватной тканевой перфузии, на дезинтоксикацию в целях уменьшения симптомов эндотоксемии [1–7, 13, 19]. В послеоперационном периоде управление раневым процессом осуществляется в зависимости от его фазы, с применением различных видов раневых повязок и способов обезбоживания [1, 7].

В литературе широко обсуждаются сравнительно новые методы лечения ГФ: гипербарическая оксигенотерапия и вакуум-терапия.

Гипербарическая оксигенотерапия – дополнительный метод лечения ГФ, официально признанный Обществом подводной и гипербарической медицины США [8, 18, 24, 27]. Она осуществляется в условиях инсультации кислорода при давлении равном 2,5 атмосферы в течение 90–120 мин. за один сеанс. Клинически показано, что гипербарическая оксигенотерапия приводит к увеличению оксигенации артериальной крови и тканей и активности макрофагов в очаге воспаления, предотвращает распространение некроза и уменьшает проявления эндотоксемии [24, 27]. Она демонстрирует прямой антибактериальный эффект по отношению к клостридиальной флоре путем образования свободных радикалов кислорода, приводит к увеличению внутриклеточного транспорта антибиотиков, повышает эффективность аминогликозидов к синегнойной палочке [8, 24, 27]. Гипербарическая оксигенотерапия играет важную роль в заживлении ран: уменьшает отек за счет вазоконстрикции, стимулирует ангиогенез,

синтез фибробластов и образование грануляций [8, 24]. В литературных источниках сообщалось о снижении смертности пациентов с ГФ при использовании этого метода лечения [24, 27].

К нежелательным эффектам гипербарической оксигенотерапии относятся цитотоксические явления, приводящие к спазмам мелких сосудов легких с одышкой (наподобие высотной болезни), воздействие на центральную нервную систему с развитием судорог, баротравма среднего уха [8, 24, 29].

Целесообразность гипербарической оксигенотерапии при ГФ остается предметом дискуссий. Отсутствие протокола и доказанной эффективности метода затрудняют разработку рекомендаций по применению гипербарической оксигенотерапии в клинической практике в целом [13, 24, 27]. Наличие серьезных побочных реакций ограничивает рутинное применение метода, прежде всего у гемодинамически нестабильных пациентов [27]. К тому же многие клиники не имеют возможности проводить гипербарическую оксигенотерапию. В дискуссиях подчеркивается, что показания к гипербарической оксигенотерапии при ГФ должны быть строго обоснованы. Даже при наличии этого метода лечения в арсенале клиники его применение не должно препятствовать проведению неотложного хирургического лечения (санационной некрэктомии) [8, 24, 26, 29].

Вакуум-терапия с использованием отрицательного атмосферного давления применяется в качестве адъювантного метода лечения обширных ран у пациентов с ГФ [18, 23, 25, 30]. Она рекомендуется во 2-й фазе раневого процесса (фазе дегидратации), после неоднократных некрэктомий, на этапе очищения раны и формирования грануляционной ткани [18]. Система для создания отрицательного атмосферного давления состоит из портативного вакуумного усилителя (устройства переменного тока), гибкого шланга и клейкой полиуретановой пленки, которая герметично закрывает раневую поверхность. Устройство работает циклически, каждый цикл работы включает пятиминутное воздействие отрицательного давления на раневую поверхность с последующим двухминутным перерывом [23].

Механизмы терапевтического воздействия отрицательного давления на раневой процесс окончательно не изучены. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что вакуум-терапия позволяет уменьшить раневой отек, улучшить микроциркуляцию в ране и формирование грануляционной ткани, оптимизирует процессы фагоцитоза и элиминации бактерий [18, 23]. В итоге вакуум-терапия при ГФ приводит к сокращению сроков заживления ран, уменьшению числа перевязок, количества и объема реконструктивных операций, обеспечивает лучшую приживаемость кожных трансплантатов [23, 25]. К достоинствам метода также можно причислить возможность его использования на анатомически сложных раневых поверхностях, к которым относятся промежность, наружные половые органы и аноректальная область [18, 30].

Длительность вакуум-терапии определяется площадью раневой поверхности и индивидуальными

сроками течения регенераторного процесса. Через каждые 2–3 дня вакуумную раневую повязку меняют [30]. Вакуум-терапия хорошо переносится пациентами и в настоящее время широко применяется в лечении сложных хирургических и травматических ран, открытых переломов, пролежней, диабетических и венозных трофических язв конечностей [8, 18, 23].

К сожалению, рандомизированные исследования по эффективности вакуум-терапии у пациентов с ГФ в доступной литературе не представлены. К недостаткам метода относятся высокая стоимость и необходимость иммобилизации пациента [25, 30].

Исход и прогноз. Причинами летальных исходов при ГФ являются сепсис и его осложнения (полиорганическая недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, легочный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность), а также диабетический кетоацидоз [1–7, 9–12, 25, 29]. Летальность при этом заболевании варьирует от 24 до 88 % и в среднем составляет 35–40 % [8, 18].

В качестве инструмента прогноза заслуживает внимания оценка с использованием индекса тяжести ГФ (Fournier's Gangrene Severity Index – FGSI), предложенного E. Laor et al. [20]. Индекс исчисляется в баллах и представляет собой совокупность основных показателей клинко-лабораторного статуса пациента (частоты пульса и дыхания, величины артериального давления и температуры тела, количества лейкоцитов крови, величины гематокрита, уровней натрия, калия, креатинина, альбумина, щелочной фосфатазы и стандартных бикарбонатов в плазме крови) [1, 23]. Путем регрессионного анализа показана высокая прогностическая ценность этого индекса: обнаружена сильная корреляционная связь между ним и исходом заболевания (коэффициент корреляции – 0,9). При значениях более 9 баллов вероятность летального исхода составляет 75 %, при значениях 9 баллов и менее вероятность благоприятного исхода равна 78 % [23]. Однако в наблюдениях ряда авторов прогностическая ценность FGSI ставится под сомнение: статистически значимой корреляции индекса и исхода заболевания получено не было [11, 12, 17, 25].

Несмотря на современную антибактериальную терапию, летальность при тяжелых формах ГФ в настоящее время остается более чем в 2 раза выше в сравнении с доантибиотиковым периодом (88 % против 40 %, соответственно) [1, 3]. Большинство авторов приходит к выводу, что такие широко обсуждаемые в литературе факторы прогноза заболевания, как площадь некроза, наличие и характер коморбидных состояний, метаболические параметры, режим антибактериальной терапии, количество некрэктомий не могут выступать в качестве критериев, определяющих исход [1, 3, 4, 8, 18, 19]. Считается бесспорным, что благоприятный прогноз при ГФ всецело зависит от ранней диагностики и неотложного хирургического вмешательства [1, 3, 5, 7, 15, 19, 26]. При задержке с лечением сроком до 6 суток смертность при ГФ составляет 76 %, в то время как задержка сроком менее суток сопровождается

летальностью менее 12 %. Нелеченная ГФ заканчивается летальным исходом в 100 % случаев [21, 29].

Сроки госпитализации и затраты на лечение. ГФ сопровождается продолжительной госпитализацией. Ее сроки варьируют от 2 до 278 койко-дней (в среднем для выживших – 34,8±18,8, для умерших – 61,6±38,9 койко-дня) [22, 26]. Более чем в 65 % случаев срок госпитализации превышает 20 койко-дней. Такое длительное лечение обусловлено не только тяжестью инфекционного процесса, но и невозможностью выписать больного без восстановительных операций, устранения дефектов мягких тканей, нормализации функции половых органов, реабилитационных процедур.

Лечение пациентов с ГФ сопровождается немалыми экономическими затратами. Расходы на одного больного в некоторых зарубежных странах в среднем составляют 27 646 долларов США (для выживших – 26 574, для умерших – 40 871 доллара) [26]. После выписки из стационара не менее 30 % пациентов нуждается в постоянном уходе и более 50 % – в повторных реконструктивно-пластических операциях на наружных гениталиях и промежности [3, 4].

References

1. Aliev S.A., Aliev E.S., Zeynalov V.M. Fournier disease in the light of the contemporary ideas // *Surgery* 2014. No. 4. P. 34–39.
2. Grinev M.V., Soroka I.V., Grinev K.M. Fournier gangrene – clinical variety of necrotizing fasciitis // *Urology*. 2007. No. 6. P. 69–73.
3. Efimenko N.A., Privolnev V.V. Fournier gangrene // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2008. Vol. 10, No. 1. P. 34–42.
4. Kashtalyan M.A., Gerasimenko O.S., Okolets V.P., Masunov K.L. Surgical treatment of necrotic infections of soft tissue // *Hospital Surgery*. 2013. No. 3. P. 96–98.
5. Privolnev V.V. Fournier gangrene // *Meditinskiy Vestnik MVD*. 2013. Vol. 67, No. 6. P. 26–32.
6. Timberbulatov V.M., Khasanov A.G., Timberbulatov M.V. Fournier gangrene // *Surgery*. 2009. No. 3. P. 26–28.
7. Cherepanin A.I., Svetlov K.V., Chernov A.F., Barmin E.V. Different view on the 'Fournier disease in surgeon practice' // *Surgery*. 2009. No. 10. P. 47–50.
8. Agostini T., Mori F., Perello R. [et al.]. Successful combined approach to a severe Fournier's gangrene // *Indian. J. Plast Surg*. 2014. Vol. 47, No. 1. P. 132–136.
9. Altarac S., Katusin D., Crnica S. [et al.]. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients // *Urol. Int*. 2012. Vol. 88, No. 3. P. 289–293.
10. Barreda J.T., Scheiding M.M., Fernandez C.S. [et al.]. Fournier's gangrene. A retrospective study of 41 cases // *Cir. Esp*. 2010. Vol. 87, No. 4. P. 218–223.
11. Benjelloun El.B., Souiki T., Yakla N. [et al.]. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality // *WJES*. 2013. Vol. 8, No. 13. P. 1–5.
12. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases // *British J. Surg*. 2000. Vol. 87, No. 6. P. 85–87.
13. Erol B., Tuncel A., Hanci V. [et al.]. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter // *Urology*. 2010. Vol. 75, No. 5. P. 1193–1198.
14. Ersoz F., Sari S., Arikan S. [et al.]. Factors affecting mortality in Fournier's gangrene: experience with fifty-two patients // *Singapore Med. J*. 2012. Vol. 53, No. 8. P. 537–540.
15. Eskitascioglu T., Ozyazgan I., Coruh A. [et al.]. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopathogenesis // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014. Vol. 20, No. 4. P. 265–274.
16. Fall B., Fall P.A., Diao B. [et al.]. Fournier's gangrene; a review of 102 cases // *Andrologie*. 2009. Vol. 19, No. 1. P. 45–49.
17. Hakkarainen T.W., Kopare N.M., Fellow B., Evans H.L. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes // *Curr. Probl. Surg*. 2014. Vol. 51, No. 8. P. 344–362.
18. Herlin C. Negative pressure therapy in the loss of perineal substance // *Soins*. 2014. No. 782. P. 37–38.
19. Khandelwal R., Chintamani., Tandon M. [et al.]. Fournier's gangrene severity index as a predictor of outcome in patients with Fournier's gangrene: a prospective clinical study at a tertiary care center // *J. Young Med. Researchers*. 2013. Vol. 1, No. 1. P. 1–5.
20. Laor E., Palmer L.S., Tolia B.M. [et al.]. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene // *J. Urol*. 1995. Vol. 154, No. 1. P. 89–92.
21. Levenson R.B., Singh A.K., Novelline R.A. Fournier gangrene: role of imaging // *Radiographics*. 2008. Vol. 28, No. 2. P. 519–528.
22. Martinschek A., Evers B., Lampl L. [et al.]. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients // *Urol. Int*. 2012. Vol. 89. P. 173–179.
23. Morykwas M.J., Simpson J., Pungner K. [et al.]. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation // *Plast. Reconstr. Surg*. 2006. Vol. 117, No. 7 (Suppl). P. 121S–126S.
24. Shaw J.J., Psoinos C., Emhoff T.A. [et al.]. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections // *Surg. Infect*. 2014. Vol. 15, No. 3. P. 328–335.
25. Shyam D.C., Rapsang A.G. Fournier's gangrene // *Surgeon*. 2013. Vol. 11, No. 4. P. 222–232.
26. Sorensen M.D., Krieger J.N., Rivara F.P. [et al.]. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. // *J. Urol*. 2009. Vol. 182. No. 6. P. 2742–2747.
27. Willy C., Rieger H., Vogt D. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing soft tissue infections: contra // *Chirurg*. 2012. Vol. 83, No. 11. P. 960–972.
28. Wong C.H., Khin L.W., Heng K.S. [et al.]. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections // *Crit. Care. Med*. 2004. Vol. 32, No. 7. P. 1535–1541.
29. Wroblewska M., Kuzaka B., Borkowski T. [et al.]. Fournier's gangrene – current concepts // *Polish J. of Microbiol*. 2014. Vol. 63, No. 3. P. 267–273.
30. Ye J., Xie T., Wu M. [et al.]. Negative pressure wound therapy applied before and after split-thickness skin graft helps healing of Fournier gangrene: a case report // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, No. 5. P. e426.

Поступила в редакцию 26.06.2015.

THE MODERN VIEW OF Fournier GANGRENE

A.V. Prokhorov

57 City Clinical Hospital (3th Parkovaya St. Moscow 105425 Russian Federation)

Summary. Fournier gangrene (fulminant gangrene of the scrotum) is a rare form of infective necrotizing fasciitis genitalia and perineum polymicrobial aetiology. It refers to an acute surgical diseases characterized by rapid septic course and high mortality reaching 88%. The review covers the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical and laboratory features, diagnosis, treatment, outcome and prognosis of the disease. Addressed the issues relating to the economic costs of treatment due to extended admission. Discussed new methods of adjuvant therapy: hyperbaric oxygen therapy, vacuum therapy. Payed attention that the prognosis of the disease depends primarily on timely diagnosis and timing of surgical intervention.

Keywords: fulminant gangrene of the scrotum, diagnosis, imaging methods, treatment.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1. p. 5–9.

УДК 611.018.4:612.753:616.7(048.8)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.10-16

Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение

Р.Е. Костив, С.Г. Калиниченко, Н.Ю. Матвеева

Тихоокеанский государственный медицинский университет (6900950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Обзор литературы, посвященный механизмам регенерации костной ткани. Суммированы данные о топохимии и функции морфогенетических и ростковых факторов, их участии в регуляции регенераторных процессов на различных этапах консолидации переломов костей. Приводится подробный критический анализ технологий изготовления и клинического применения морфогенетических белков на основе рекомбинантных технологий генной инженерии при репаративном остеогенезе. Одним из перспективных направлений повышения остеоиндуктивных свойств биоматериалов и управления процессами регенерации костной ткани является создание различных композитов, обладающих остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, содержащих факторы роста и одновременно выполняющих роль остеогенной матрицы.

Ключевые слова: морфогенетические молекулы, сращение перелома, репаративная регенерация кости

Костная ткань чрезвычайно пластична и в течение жизни подвергается постоянной перестройке в процессах физиологической и репаративной регенерации. Рост кости можно модулировать с помощью препаратов, обладающих остеоиндуктивными, остеогенными и остеокондуктивными свойствами. Остеогенные материалы – это различного рода аутоаллотрансплантаты и соединения, обогащенные культивируемыми аутогенными костными клетками, способными самостоятельно дифференцироваться в остеобласты. Остеоиндуктивные препараты содержат биологически активные субстанции – трофические факторы роста, способные стимулировать процессы пролиферации и дифференцировки клеток костной ткани. Остеокондуктивные материалы выполняют роль имплантируемой матрицы, на которой в процессе прорастания сосудистого русла формируется новая кость [26].

В 1938 г. Густав Левандер впервые сделал вывод о том, что костная регенерация возникает в результате воздействия некой специфической костно-формирующей субстанции, которая активируется низкодифференцированной мезенхимальной тканью [5]. Он выделял экстракт из костной мозоли перелома бедренной кости кроликов и вводил его в мышечную ткань. Впоследствии на месте инъекции возникали гетеротопические очаги хряща и оссификации. В 1949 г. Пьер Лакруа выдвинул гипотезу об остеоиндуктивной роли костной ткани, обусловленной наличием специфического активатора, названного им «остеогенином» [21].

В 1965 г. калифорнийский ортопед Маршалл Урист открыл феномен индуцированного роста, при котором подсадка деминерализованного костного матрикса в мягкие ткани животных приводила к новообразованию кости [10, 12, 14, 22]. Впоследствии было установлено, что это явление связано с воздействием особых остеоиндуктивных белков, позже названных Уристом «костными морфогенетическими белками»

(BMP – bone morphogenetic proteins). Эти молекулярные факторы способствуют дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондро- и остеобласты [14, 22]. В настоящее время выделено и охарактеризовано до 50 представителей данного класса морфогенетических молекул [4, 12, 14, 20, 23]. Их экспрессия происходит на ранних стадиях заживления переломов костей и представляет главный фактор репаративного осте- и хондрогенеза.

Структурно-функциональная характеристика факторов роста

PDGF (platelet derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста, димер, состоящий из двух пептидов – А и В. В зависимости от их комбинации молекулярная масса молекулы колеблется от 28 до 35 кДа. PDGF-BB биологически более активен чем два других димера. PDGF-BB и PDGF-AB – системные факторы роста, участвующие во многих метаболических процессах, в то время как PDGF-AA локализован и активен только в костной ткани. В норме костная ткань человека и крысы продуцирует только ген А тромбоцитарного фактора роста, оба гена – А и В – появляются в клетках остеосаркомы. PDGF секретируется тромбоцитами, моноцитами, макрофагами и клетками эндотелия сосудов, а для транспорта фактора необходим $\alpha 2$ -макроглобулин. Митогенный эффект PDGF-BB распространяется не только на пул клеток костной ткани, но и на фибробласты рыхлой соединительной ткани. PDGF-AA усиливает синтез коллагена 1-го типа. PDGF-BB стимулирует костную резорбцию за счет повышения количества остеокластов. Молекулы PDGF связываются с мишенями по локусам гетерогенных рецепторов α и β . Полипептид PDGF-A реагирует только с α -рецепторами, а PDGF-B может взаимодействовать с обоими типами рецепторов [20].

FGF (fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов, семейство из 9 членов полипептидной структуры. Наиболее многочисленные и активные – кислый фактор роста фибробластов (acidic FGF – FGF-1)

с молекулярной массой 16 кДа и основной фактор роста фибробластов (basic FGF – FGF-2) с молекулярной массой 17 кДа. FGF синтезируется в моноцитах, макрофагах, хондроцитах и остеобластах и активирует большинство клеток мезодермальной и нейроэктодермальной природы [4]. FGF-1 и FGF-2 служат активными участниками хондрогенеза, первыми появляются в гематоме перелома и действуют на ранних стадиях сращения кости. При этом низкие концентрации FGF-2 и костные морфогенетические белки усиливают действие друг друга, а высокие концентрации фактора «работают» как антагонисты [4, 14].

IGF I и II (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин-С, масса 7,5 кДа) и инсулиноподобный фактор роста-2 (скелетный фактор роста, масса 8,7 кДа) секретируются различными клетками, включая остеобласты. IGF-II присутствует в костном матриксе в наибольшей концентрации, но IGF-I в 4–7 раз более активен. IGF-II функционирует уже в плодном периоде развития, а IGF-I включается в постнатальном онтогенезе. Обе формы IGF регулируются IGF-связывающими белками (IGF-БП). Секретию IGF-I ингибирует кортизол (гидрокортизон), в то время как соматотропин, паратгормон, простагландин E2 и BMP-2 стимулируют его активность. IGF I и II усиливают синтез коллагена и других белков костной ткани, а также активируют пролиферацию и рост остеобластов. Получены данные об их стимулирующем эффекте при образовании хрящевой ткани и сращении переломов в эксперименте [19].

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, играет важную роль при энхондральной оссификации, ответствен за ангиогенез в костной мозоли. VEGF существует в нескольких изоформах. VEGF-A обеспечивает ангиогенез и является прототипом всего семейства. Функция VEGF-B на настоящий момент не изучена. Изоформы VEGF-C и VEGF-D играют главную роль в лимфоангиогенезе. VEGF продуцируется в хондроцитах, эндотелии, макрофагах, фибробластах, остеобластах и гладких мышечных клетках. Это практически единственный из известных ростовых факторов, сохраняющий активность на всех стадиях сращения перелома, начиная с первых часов в межотломковой гематоме и заканчивая спустя несколько месяцев на этапе ремоделирования костной мозоли [20].

BMP (bone morphogenetic proteins) – костные морфогенетические белки, трансмембранные димерные макромолекулы, стабилизированные дисульфидными связями (табл. 1). Последние определяют остеиндуктивные свойства BMP, так как при утрате одной дисульфидной связи теряется их биологическая активность. Молекулы BMP состоят из 110–150 аминокислот и существуют в виде гомо- и гетеродимеров. В настоящее время расшифрованы гены, кодирующие структуру 20 видов BMP, среди которых наиболее изученными и нашедшими применение в клинической практике являются BMP 2 и 7. BMP продуцируются остеобластами, хондроцитами и остеопрогениторными клетками. Помимо костной ткани BMP локализуются в дентине,

Таблица 1

Характеристика основных членов семейства BMP

Тип BMP	Характеристика BMP
BMP-1	Не относится к семейству TGF-β. Металлопротеиназа, которая воздействует на проколлаген I–III типов. Участвует в развитии хряща
BMP-2	Воздействует на образование хряща и кости. Играет ключевую роль в дифференцировке остеобластов, апоптозе. Проявляет остеиндуктивные свойства
BMP-3 ¹	Наибольшее количество из всех BMP в костной ткани, ингибирует остеогенез
BMP-4	Остеоиндуктивные свойства. Участие в развитии легочной ткани и глазного яблока
BMP-5	Хондрогенез
BMP-6	Дифференциация остеобластов, хондрогенез
BMP-7 (OP-1) ²	Остеоиндуктивные свойства, участие в развитии ренальной системы и глазного яблока
BMP-8 (OP-2) ²	Остеоиндуктивные свойства
BMP-9	Участие в развитии нервной системы, печеночной ткани, ретикулоэндотелиальной системы
BMP-10	Участие в развитии миокарда
BMP-11 (GDF-8) ³	Нейрогенез, дифференцировка межнейронных связей
BMP-12 (GDF-7) ³	Участие в образовании сухожилий подвздошной области
BMP-13 (GDF-6) ³	Образование сухожильно-связочных структур
BMP-14 (GDF-5) ³	Участвует в образовании костной ткани, ускоряет репарацию сухожильной ткани
BMP-15	Усиливает активность гормонов фолликулярной системы

¹ Остеогенин.² OP – osteogenic protein (остеогенный протеин).³ GDF – growth differentiation factor (ростовой фактор дифференцировки).

пульпе зуба, плаценте, простате. По своей первичной структуре BMP делятся на три подкласса. Подкласс А включает BMP 2 и 4, их аминокислотный состав сходен на 80%. В подкласс В входят BMP 5, 6, 7 и 8, их состав сходен на 78%. Подкласс С включает BMP-3 (также называемый остеогенин), который по составу значительно отличается от остальных членов семейства. Многие BMP по своим структурно-функциональным свойствам относятся к системе молекул трансформирующего фактора роста- β , который вместе с простагландином Е, глюкокортикоидами, витамином D и эстрадиолом, усиливает эффекторное действие BMP [14, 24].

TGF- β (transforming growth factor beta) – трансформирующий фактор роста- β , относится к категории цитокинов. Валовое количество TGF- β в костной ткани составляет около 200 мкг/кг, что намного больше других факторов. Семейство TGF- β включает более 30 дискретных макромолекул и играет основную роль в костном метаболизме, индуцирует пролиферацию клеточного пула и основного вещества костной ткани. В зависимости от доли секретируемого внеклеточного матрикса TGF- β может подавлять его деградацию в хряще, и отчасти – в кости. У человека TGF- β существует в трех изоформах: β 1, β 2 и β 3. У животных выделены две изоформы: TGF- β 4 (у кур) и TGF- β 5

(у земноводных). Все изоформы секретируются остеобластами и остеокластами и всегда присутствуют в латентной форме в костном матриксе. При резорбции костной ткани TGF- β 1 активируется остеокластами особенно на ранних стадиях сращения перелома. Уровень TGF- β 1 также повышается при различных воспалительных реакциях, фиброзных изменениях печени, почек, миокарда. Имеются данные о том, что эта изоформа TGF может блокировать сигнальные пути некоторых костных морфогенетических белков (BMP-2 и BMP-7), тем самым ингибируя репаративные возможности костной ткани [7] (табл. 2).

Факторы роста в регуляции репаративного остеогенеза

Формирование кости происходит двумя основными путями: энхондральная оссификация (когда хрящевая мозоль замещается костной тканью) и интрамембранная оссификация (когда кость формируется непосредственно мезенхимальными клетками, минуя стадию образования хряща). Ремоделирование костной ткани осуществляется на протяжении всей жизни и поддерживается сбалансированным взаимодействием двух основных типов клеток – остеобластов и остеокластов. Эти процессы особенно актуализированы при переломах кости и последующей репарации тканевого дефекта.

Таблица 2

Факторы роста в процессе репаративного остеогенеза

Фаза заживления перелома	Фактор роста	Источник, локализация, функция
Первичный воспалительный ответ	BMP 2 и 4	Локализуются в мезенхимальных клетках гематомы и камбиального слоя надкостницы в зоне перелома. BMP-4 присутствует в остеопрогениторных клетках надкостницы, костно-мозговом канале, близлежащей к перелому мышечной ткани [13, 22]
	TGF- β	Выделяется тромбоцитами и воспалительными клетками из межотломковой гематомы. Стимулируют пролиферацию мезенхимальных клеток камбиального слоя надкостницы [7]
	PDGF	Выделяется тромбоцитами и воспалительными клетками из межотломковой гематомы. Локализуется в макрофагах, находящихся близ надкостницы в первые 2 суток после перелома, на 3-и сутки экспрессия уменьшается. Стимулируют пролиферацию мезенхимальных клеток камбиального слоя надкостницы [19]
	aFGF	Локализуется в расширенном камбиальном слое и ассоциируется с быстрым ростом в мезенхимальных клетках [19]
Интрамембранная оссификация	BMP 2 и 4	Локализуются в остеобластах низкодифференцированной костной ткани костной мозоли до 6-х суток после перелома. По ходу мозоли к компактной кости количество фактора постепенно снижается [22]
	TGF- β	Локализуется в пролиферированных мезенхимальных клетках, в остеобластах матрикса и новой кости [7]
	PDGF	Выделяется тромбоцитами, стимулирует интрамембранозную оссификацию [19]
Хондрогенез	BMP 2 и 4	Интенсивно выделяется хондральными клетками-прекурсорами до созревания их в зрелые хондроциты [13]
	TGF- β	Локализуется в мезенхимальных клетках, юных и зрелых хондроцитах [7]
	IGF-1	Локализуется в юных хондробластах на границе хрящевой ткани костной мозоли с фиброзной тканью [19]
	aFGF	Синтезируется хондроцитами, их предшественниками и макрофагами. Стимулирует пролиферацию хондроцитов [19]
Энхондральная оссификация	BMP 2 и 4	Локализуется в остеобластах кальцинированной хрящевой ткани костной мозоли [13, 22]
	TGF- β 1	Локализуется в матриксе, окружающем гипертрофированные хондроциты [7]
	TGF- β 2	Локализуется в хондроцитах на границе оссифицированной мозоли [7]
	bFGF	Продуцируется хондроцитами, стимулирует энхондральную оссификацию [19]

При непрямом сращении перелома, как наиболее часто встречающейся форме регенерации, происходит образование параоссальной костной мозоли. Эта форма сращения не требует анатомической репозиции отломков и абсолютной (жесткой) стабильной фиксации, происходит при консервативном лечении и некоторых видах остеосинтеза, в основном интрамедуллярном. Такие внешние факторы, как микроподвижность в зоне перелома и дозированная нагрузка весом тела усиливают не прямое сращение, но при достижении некоторых критических величин, наоборот, приводят к несращению и формированию гипертрофированных ложных суставов.

Непрямое сращение отломков происходит за счет обоих типов оссификации – энхондрального и внутримембранного. В этом случае тотчас после травмы вокруг костных отломков формируется гематома, состоящая из элементов периферической и интрамедуллярной крови, а также клеток костного мозга. Повреждение инициирует острый воспалительный ответ, необходимый для формирования костной мозоли. Воспалительная реакция вызывает коагуляцию гематомы, создавая форму будущей костной мозоли. Пик развития острого воспалительного ответа приходится на первые 24 часа после травмы, а завершается в течение 7 суток [2].

Первичная воспалительная реакция включает мигрирующие в очаг повреждения макрофаги, которые секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (1, 6, 11 и 18), фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Эти молекулы вовлекают в процесс провоспалительные клетки и способствуют ангиогенезу в зоне сращения. Пик действия TNF- α приходится на первые 24 часа и постепенно уменьшается через 72 часа после травмы. Также TNF- α способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеогенные. Эта реакция обеспечивается активацией двух типов рецепторов (TNFR1 и TNFR2), присутствующих в остеобластах и остеокластах. В то время как первый тип рецепторов (TNFR1) проявляет постоянную активность в клетках костной ткани, второй тип (TNFR2) активируется только после травмы и играет специфическую роль в регенерации кости. Среди интерлейкинов основную функцию в сращении перелома выполняют интерлейкины 1 и 6. Интерлейкин-1 продуцируется макрофагами в острой фазе воспаления, инициирует выработку остеобластами интерлейкина-6, участвует в формировании хрящевой (мягкой) мозоли. Интерлейкин-6 стимулирует ангиогенез за счет активации VEGF и способствует дифференциации остеобластов и остеокластов [8].

В процессе регенерации поврежденной костной ткани происходит пролиферация и дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в остеогенные. Остается открытым вопрос, какие молекулярные механизмы инициируют этот процесс. Известно, что основную роль здесь играют костно-морфогенетические

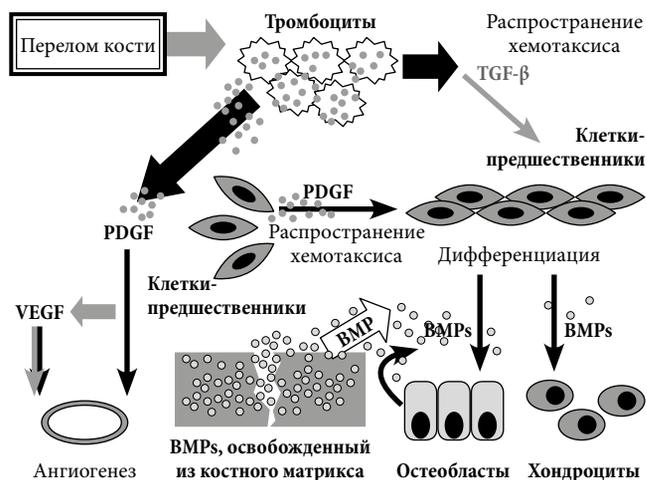


Рис. Схема взаимодействия факторов роста в остеогенезе [13]. Сигнальный путь клеточной пролиферации и хемотаксиса в процессе репаративных процессов остеогенеза: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) занимают особое место в сигнальном каскаде, ответственном за хемотаксис и миграцию клеток при заживлении перелома. Остеопрогениторные клетки пролиферируют в клетки-мишени для костных морфогенетических белков (BMP).

белки BMP-2 и BMP-7. По некоторым данным [13], содержание фактора стромальных клеток-1 (SDF-1) существенно повышается в зоне перелома, особенно в периостальной ткани и в межотломковом пространстве. SDF-1 ответственен за привлечение мезенхимальных стволовых клеток в зону энхондрального сращения [14].

Формирование хрящевой и периостальной форм костного сращения проходит путем интрамембранозного и энхондрального остеогенеза. Следом за образованием первичной гематомы происходит преобразование ее в богатую фибрином соединительную ткань, так называемую мягкую мозоль (энхондральный остеогенез). В эксперименте на животных мягкая мозоль полностью формируется на 7–9-е сутки после травмы. Далее происходит активация интрамембранозной оссификации в субпериостальной зоне, и мягкая мозоль постепенно приобретает ригидность. На этой стадии проявляют активность мезенхимальные стволовые клетки, находящиеся как в окружающих мягких тканях, кортикальной кости, надкостнице, костном мозге, так и мобилизованные током крови из отдаленных очагов гемопоэза. Молекулярные сигнальные механизмы запускают продукцию коллагенов I и II типов. В этом процессе основное значение приобретает суперсемейство TGF- β , и BMP. При этом белки TGF- β 2, TGF- β 3 участвуют в процессах хондрогенеза и энхондральной оссификации, а BMP-5 и BMP-6 индуцируют клеточную пролиферацию в интрамембранозной оссификации (рис.).

Реваскуляризация и ангиогенез костной мозоли при энхондральной оссификации сопровождаются апоптозом хондроцитов и деградацией внеклеточного матрикса. Этот процесс регулируют ангиопоэтины, но ключевым фактором здесь выступает VEGF, который экспрессируют остеобласты и гипертрофированные

хондроциты. Поскольку VEGF способствует первичному вращению сосудистой сети в зону мозоли, можно полагать, что мишенью его со стороны надкостницы служат адвентициальные и эндотелиальные клетки. Избыточное введение VEGF в эксперименте ускоряет сращение перелома, а блокада его рецепторов замедляет регенерацию [17].

Минерализация и резорбция хрящевой мозоли представляет собой следующую стадию остеогенеза. В зоне перелома происходит гипертрофия хондроцитов и кальцификация внеклеточного матрикса. Этот процесс регулируется колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF), лигандом рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL), остепротегерином (OPG) и TNF- α . Функция M-CSF, RANKL и OPG заключается в регуляции остеобластов и остеокластов в формировании новой кости, а TNF- α играет основную роль в инициации апоптоза хондроцитов мягкой мозоли и привлечении мезенхимальных стволовых клеток с остеогенным потенциалом. Митохондрии гипертрофированных хондроцитов кумулируют гранулы кальция, которые выходят во внеклеточный матрикс, где соединяются с фосфатами, формируя первичные минеральные отложения. Эти отложения создают очаги гомогенных скоплений кристаллов апатита. Пик формирования твердой мозоли у животных приходится на 14-е сутки после травмы. Вследствие окончательной кальцификации хрящевой ткани перелома и замены ее на костную, мозоль становится более жесткой и механически упругой [8].

Перестройка костной мозоли завершает процесс непрямого сращения перелома. Хотя сформированная костная мозоль обладает биомеханической прочностью, достаточной для стандартных нагрузок, ее гистологическая структура отличается от нормальной кости. В дальнейшем начинается фаза вторичной резорбции мозоли остеокластами, а остеобласты ремоделируют ее в пластинчатую кость с формированием костномозгового канала. Развитие этой фазы регулируют TNF- α и интерлейкин-1. Одновременно происходит угнетение активности большинства молекул суперсемейства фактора TGF- β , кроме некоторых костно-морфогенетических белков, в частности BMP-2. Начало ремоделирования костной мозоли приходится на 3–4-ю неделю после травмы, но может полностью завершиться в течение нескольких лет. Ключевыми моментами в процессе костного ремоделирования являются полноценное кровоснабжение зоны перелома и наличие стабильной фиксации. При отсутствии адекватного кровоснабжения наиболее вероятным исходом регенерации будет развитие атрофического фиброзного сращения. В случае сохранения кровоснабжения без стабильной фиксации отломков формируется гипертрофический (гиперваскулярный) ложный сустав [9].

Для возникновения прямого сращения перелома необходим ряд условий: наличие анатомической репозиции концов отломков («зубец в зубец»), отсутствие

микродвижности в зоне перелома, абсолютная стабильность фиксации на весь период сращения. Поэтому прямое сращение практически не встречается при консервативном лечении и возможно лишь при открытой репозиции и внутренней фиксации некоторых типов переломов (чаще с одной линией излома). Процесс такого сращения заключается в прямом remodelировании межотломковой щели в пластинчатую кость, прорастании в нее кровеносных сосудов и гаверсовых каналов. Прямое сращение занимает больше времени, чем не прямое, и длится обычно от 2–3 месяцев до нескольких лет.

Прямое сращение возможно при полном контакте отломков между собой и наличии щели между ними. Для возникновения контактного типа прямого сращения перелома, помимо абсолютной стабильности фиксации, необходимо, чтобы щель между отломками не превышала 0,01 мм. В данном случае на верхушке остеона, находящегося в зоне контакта костных отломков, формируется «режущий конус», состоящий преимущественно из остеокластов, которые пересекают линию перелома и образуют полости, параллельные оси кости. Затем эти полости заполняются костной тканью, продуцируемой остеобластами в основании «режущего конуса». Скорость образования такой полости колеблется от 50 до 100 нм в сутки. Таким образом формируется гаверсова система костной ткани, которую пенетрирует вновь созданная сосудистая сеть. Позднее остеоны созревают и преобразуются в пластинчатую кость без формирования периостальной мозоли [8].

Если контакт между отломками отсутствует и размер щели не превышает 1 мм, сращение перелома происходит путем его постепенного заполнения пластинчатой костью, ориентированной перпендикулярно длинной оси органа. Этот процесс протекает гораздо медленнее, а зона сращения по своей прочности уступает контактному и тем более не прямому типам сращения.

Получение факторов роста и их применение в клинической практике

Исследования показали исключительную функцию BMP, как главного стимулятора остеогенеза. Возможности BMP сопоставимы, а иногда и превосходят регенераторные способности аутологичной кости – «золотого стандарта» стимуляции процессов заживления переломов.

Следует отметить, что получение BMP достаточно трудоемкий процесс. Биохимические технологии, разработанные в 70-х годах XX века М. Urist, заключались в деминерализации солянокислым гуанидином в течение 48 часов замороженного при температуре 4 °C костного матрикса, затем обезжиривании хлороформ-метанолом и длительной очистке препарата при помощи электрофореза. Из 1 кг деминерализованной кости таким способом можно получить около 1–2 мг BMP [22].

Другим методом получения BMP является генная инженерия. Впервые рекомбинантный костный морфогенетический белок (rhBMP) был синтезирован в 1988 г. J.M. Wozney [23]. Технологический процесс состоял из нескольких этапов [3]:

- 1) генноинженерная сборка гена молекулы белка с известной последовательностью аминокислот;
- 2) введение созданной молекулы в клетки бактерии *Escherichia coli*;
- 3) выращивание достаточного объема бактериальной массы для получения необходимого количества белка;
- 4) выделение белка из бактериальной массы и его биохимическая очистка.

В настоящее время для клинического применения доступны рекомбинантный человеческий BMP-2 (rhBMP-2, торговое название InFuse – производитель Medtronic Sofamor Danek, Memphis, USA), и BMP-7 (rhBMP-7, торговое название Ossigraft – производитель Stryker Biotech, Massachusetts, USA) [6].

В 2011 г. сотрудниками НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи была запатентована уникальная технология получения рекомбинантных нативных белков BMP-2 и BMP-7 с использованием бактериального продуцента [1]. На основе данной технологии созданы инновационные пластиковые материалы с остеоиндуктивными свойствами. В частности, разработаны препараты серии «Гамалант», основу которых составляют синтетический нанокристаллический гидроксипатит и высокоочищенный коллаген I типа. Эти компоненты выполняют остеокондуктивную функцию – роль матрицы, заполняющей костные дефекты, и обеспечивают адгезию и дифференцировку мезенхимальных клеток. В качестве остеоиндуктивного компонента выступает rhBMP-2, получаемый микробиологическим синтезом в *E. coli*. В настоящее время разработаны и тестируются в экспериментах *in vitro* препараты «ГАМАЛАНТ-паста-ФОРТЕ Плюс» и «ГАМАЛАНТ-крошка Плюс», содержащие рекомбинантные факторы роста.

Эффективность рекомбинантных BMP находит подтверждение в нескольких областях травматологии и ортопедии. Как правило, это связано с проблемами, возникающими при регенерации костной ткани – несращения и ложные суставы, открытые и инфицированные переломы, создание спондилодеза и артродеза.

Самое масштабное на сегодняшний день мультицентровое слепое рандомизированное контролируемое исследование при открытых переломах большеберцовой кости – BESTT (the BMP Evaluation in Surgery of Tibial Trauma) [11]. 450 человек с открытыми переломами костей голени были пролечены стандартным протоколизированным способом – первичная хирургическая обработка раны и интрамедуллярная фиксация. Все пациенты разделены на три равные группы, открытые переломы классифицировались по Gustilo–Anderson, при этом в каждой группе было равное количество пациентов с тяжелыми переломами

III ст. Представителям 1-й группы перед ушиванием раны в зону перелома вводили 0,75 мг/мл (0,75 мг белка на 1 мл кондуктора – коллагеновой губки) rhBMP-2, пациентам 2-й группы вводили 1,5 мг/мл rhBMP-2, в контрольной группе выполняли обычное ушивание раны. Отслежены результаты в течение 12 месяцев после травмы. Отмечено значительное улучшение результатов лечения во 2-й группе с двойной дозировкой rhBMP-2. Так, в контроле повторное вмешательство в связи с несращением потребовалось 46 % пациентов, а во 2-й группе – 26 %. Также отмечен и более низкий уровень инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде во 2-й группе по сравнению с контрольной – 24 и 44 %, соответственно.

Большое количество работ посвящено изучению влияния BMP при различных видах спондилодеза. J.K. Burkus et al. в рандомизированном мультицентровом сравнительном исследовании 279 человек, оперированных передним поясничным спондилодезом, сообщили о более высоком уровне наступления спондилодеза через 2 года после вмешательства в группе, где костный аутографт был насыщен rhBMP-2, против обычного аутографта (94 и 88,7 %) [18]. J.R. Ditmar в сравнительном исследовании с аналогичным дизайном при заднем поясничном спондилодезе у 98 пациентов отметил через два года более высокий уровень сращения (90,9 %) у лиц, получавших rhBMP-2, против контрольной группы (73,3 %) [19].

G. Zimmermann et al. [25] сопоставили эффективность применения rhBMP-7 и аутографтов в лечении ложных суставов и несращений большеберцовой кости. 82 пациентам была выполнена только костная аутопластика, из них у 28 % через 4 месяца после вмешательства не было отмечено рентгенологических признаков консолидации, что потребовало повторных вмешательств. В аналогичной группе лиц с несращениями (26 человек) был использован имплантат с rhBMP-7 и сращение через 4 месяца наступило в 92 % наблюдений.

N.K. Kanakaris et al. [15] в 4-летнем многоцентровом исследовании у 30 пациентов с несращениями переломов бедренной кости выполняли имплантацию 4 мл rhBMP-7 на коллагеновом носителе. Сращения удалось добиться в 26 случаях через 6 месяцев после вмешательства. При этом в исследование включались только лица, перенесшие одно или несколько безуспешных вмешательств по поводу данной патологии стандартными способами с применением костных ауто- и аллотрансплантатов. Эти же авторы в 3-летнем исследовании сообщали о проведении оперативных вмешательств для достижения артродеза крупных суставов с имплантацией rhBMP-7 у 19 человек [16]. Пациенты оперированы по поводу посттравматического артроза различных анатомических областей – голеностопного, подтаранного суставов, мелких суставов стопы и лонного сочленения. Выполнялись различные модификации металлодеза с имплантацией 3,5 мг

rhBMP-7 на коллагеновом носителе без использования аутокости. Через 15 месяцев артродез состоялся у 17 человек (89,5%) и не состоялся у 2 пациентов с повреждением лонного симфиза – наиболее неблагоприятной для сращения области.

Заключение

Исследования молекулярно-клеточных механизмов влияния трофических и ростковых факторов на основе рекомбинантных морфогенетических белков являются определяющими в решении проблемы регенерации поврежденной кости. Перспективы развития данных технологий связаны с разработкой оптимального кондуктора (матрицы для фактора роста), дозы и концентрации BMP. Необходимо установить пути доставки белка в донорскую зону и в сочетании с другими факторами роста, а также с тромбоцитарно-обогащенной плазмой, мезенхимальными стволовыми клетками и различными аллогraftами. Фундаментальные и экспериментально-клинические исследования по этим направлениям представляют перспективу для дальнейшего решения одной из важнейших задач – создания фармакотерапевтической системы управляемой регенерации костной ткани.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, научный проект № 14-33-00009.

References

- Bartov M.S., Karyagina A.S., Gromov A.V. [et al.]. Osteoplastic drugs of a new generation 'Gamalant' containing growth factors and bone regeneration // The Department of Traumatology and Orthopedics. 2012. No. 2. P. 21–25.
- Berchenko G.N. Biology of bone fractures healing and the influence of bio composite nanostructured material Kollapan on activation of reparative osteogenesis. // Medical Alphabet. Hospital. 2011. No. 1. P. 14–19.
- Zaytsev V.V., Karyagina A.S., Lunin V.G. Bone morphogenetic proteins (BMPs): general characteristics and prospects of clinical application in traumatology and orthopedics. // Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov. 2009. No. 4. P. 79–84.
- Kalinichenko S.G., Schava S.P., Matveeva N.Yu. Angiogenic and cytoprotective influence of basic fibroblast growth factor in the focus of experimental cerebral ischemia // Pacific Medical Journal. 2009. No. 2. P. 66–69.
- Balaji A., Alam N. Bone morphogenetic proteins. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 60 p.
- Bishop G.B., Einhorn T.A. Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery // International Orthopaedics. 2007. Vol. 31. P. 721–727.
- Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- β and BMP Signaling in osteoblast differentiation and bone healing // Int. J. Biol. Sci. 2012. Vol. 8. P. 272–288.
- Einhorn T.A. Bone healing: little secrets. // Clinical cases in mineral and bone metabolism. 2011. Vol. 8. P. 17–20.
- Fassbender M., Minkwitz S., Strobel C. et al. Stimulation of bone healing by sustained BMP-2 delivery // Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 8539–8552.
- Giannoudis P.V., Einhorn T.A. Bone morphogenetic proteins: applications in orthopaedic and trauma surgery. Elsevier, 2010. 177 p.
- Govender S., Csimma C., Genant H.K. [et al.]. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: A prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients // J. Bone Jt. Surg. Am. 2002. Vol. 84. P. 2123–2134.
- Granjeiro J.M., Oliveira R.C., Bustos-Valenzuela J.C. [et al.]. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use // Braz. J. Med. Biol. Res. 2005. Vol. 38. P. 1463–1473.
- Hollinger J.O., Hart C.E., Hirsch S.N. [et al.]. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications // J. Bone Joint Surg. (Am). 2008. Vol. 90. P. 48–54.
- Jain A.P., Pundir S., Sharma A. Bone morphogenetic proteins: the anomalous molecules // Journal of Indian Society of Periodontology. 2013. Vol. 17, No. 5. P. 583–586.
- Kanakaris N.K., Calori G.M., Verdonk R. [et al.]. Application of BMP-7 to tibial non-unions: A 3-year multicenter experience // Injury. 2008. Vol. 39. P. 83–90.
- Kanakaris N.K., Mallina R., Calori G.M. [et al.]. Use of bone morphogenetic proteins in arthrodesis: clinical results // Injury. 2009. Vol. 40 (Suppl. 3). P. 62–66.
- Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing // Injury. 2011. Vol. 42, No. 6. P. 551–555.
- Nauth A., Ristiniemi J., McKee M.D. [et al.]. Bone morphogenetic proteins in open fractures: past, present and future // Injury. 2009. Vol. 40 (Suppl. 3). P. 27–31.
- Shimer A.L., Oner F.C., Vaccaro A.R. Spinal reconstruction and bone morphogenetic proteins: open questions // Injury. 2009. Vol. 40 (Suppl. 3). P. 32–38.
- Simpson A.H.R.W., Mills L., Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing // JBJS (Br). 2006. Vol. 88, No. 6. P. 701–705.
- Solheim E. Growth factors in bone. // International Orthopaedics. 1998. Vol. 22. P. 410–416.
- Urist M.R. Bone: formation by autoinduction // Sciens. 1965. Vol. 150. P. 893–899.
- Wozney J.M., Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair // Clin. Orthop. Relat. Res. 1998. Vol. 346. P. 26–37.
- Yu Y.Y., Lieu S., Lu C., Colnot C. BMP 2 stimulates endochondral ossification by regulating periosteal cell fate during bone repair // Bone. 2010. Vol. 47, No. 1. P. 65–73.
- Zimmermann G., Wagner C., Scheckenbecher K. [et al.]. Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft // Injury. 2009. Vol. 40 (Suppl. 3). P. 50–53.
- Zwingenberger S., Nich C., Valladares R.D. [et al.]. Recommendations and considerations for the use of biologics in orthopedic surgery // Bio Drugs. 2012. Vol. 26, No. 4. P. 245–256.

Поступила в редакцию 22.12.2016.

TROPIC FACTORS OF BONE GROWTH, THEIR MORPHOGENETIC CHARACTERIZATION AND CLINICAL SIGNIFICANCE

R.E. Kostiv, S.G. Kalinichenko, N.Yu. Matveeva
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 6900950 Russian Federation)

Summary. The literature review dedicated to regeneration mechanisms of bone tissue. Summarized the data on topochemistry and functions of morphogenetic and growth factors, their participation in the regulation of the regenerative processes on different levels of the fracture union. Given the detailed critical overview of the technologies of production and clinical use of morphogenetic proteins on the basis of recombinant technologies of gene engineering with reparative osseogenesis. One of the most promising ways of increasing the osteoinductive properties of biomaterials and bone tissue regeneration control process is the creation of various composites having osteoinductive and osteoconductive properties, containing growth factors, and at the same time performing the role of the osteogenic matrix.

Keywords: morphogenetic molecule, fracture healing, reparative bone regeneration.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1. p. 10–16.

УДК 616.718.19-001-06:616.839.3:616.643-001.5

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.17-23

Клинические аспекты осложнений повреждений таза

А.Ф. Лазарев¹, Я.Г. Гудушаури¹, Е.П. Костив², Э.И. Солод¹, М.Г. Какабадзе¹, А.С. Роскидайло¹¹Центральный НИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова (127299, г. Москва, ул. Приорова, 10),²Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлены основные диагностические и лечебные аспекты учения о политравме и повреждениях таза. Подробно рассмотрено диагностическое пособие, позволяющее добиться максимальной информативности рентгеновского исследования. Сформулированы важнейшие показания к оперативному лечению больных с нестабильными повреждениями тазового кольца. Проанализированы основные осложнения травм тазового кольца, включая повреждения нижних отделов мочеиспускательных путей.

Ключевые слова: переломы таза, деформация тазового кольца, повреждения уретры, сексуальная дисфункция.

Проблема лечения застарелых повреждений таза неразрывно связана с абсолютным и относительным увеличением числа пострадавших от высокоэнергетической травмы, которая в 5–20 % случаев сопровождается переломами костей таза [1–10, 12]. Около 90 % всех травм таза носят сочетанный и множественный характер. В этих ситуациях наиболее ярко проявляет себя травматический шок, который и обуславливает тяжесть общего состояния пострадавших, поэтому в первые часы после травмы доминируют лечебно-диагностические мероприятия, направленные на спасение жизни больного [3–5, 7, 8, 18]. К тому времени, когда витальные функции пациента стабилизируются, как правило, повреждение тазового кольца переходит в застарелое, которое требует особого подхода к ретроспективной оценке объема первичного повреждения и к фиксированной вторичной деформации таза, необходимости хирургического пособия, выбору доступов, способов репозиции, остеосинтеза и дальнейшего адекватного лечения [17, 24, 28].

По данным литературы, основными клиническими последствиями повреждений таза служат боль, хромота, неврологические и урогенитальные нарушения, которые в большинстве случаев напрямую обусловлены наличием костной деформации [4–6, 11–17, 19, 20].

Боль при посттравматических деформациях тазового кольца, как правило, появляется в процессе переноса тяжестей и утихает после отдыха. Поскольку осевая нагрузка тела проходит через задние отделы таза, то боль, главным образом, возникает в области крестцово-подвздошного сочленения. Боли в передних отделах тазового кольца встречаются значительно реже, так как на этот отдел скелета приходится менее 10 % веса тела [5, 11, 13–15]. По мнению некоторых авторов, при большой степени смещения половины таза, обусловленной неправильным сращением костей, возможно постепенное уменьшение интенсивности болей в связи с компенсаторной сколиотической деформацией поясничного отдела позвоночника. Однако с течением времени это приводит к развитию остеохондроза и дорсопатии [5, 6, 10, 14].

При значительном краниальном (вертикальном) смещении половины таза всегда имеется видимая косметическая деформация, что служит частой причиной обращения к ортопедам женщин, особенно с нормо- и астеническим типами конституции. При осмотре стоящего или идущего пациента отмечается уплощение и медиализация вертельной области с пораженной стороны и избыточная кривизна с выстоянием вертельной области со здоровой стороны [8, 12, 16, 19, 35]. Симптоматично чрезмерное выстояние крестца и копчика, которое более выражено при двустороннем вертикальном смещении безымянных костей. При попытке сесть одинаково на обе ягодичцы, пациент наклоняется в сторону смещенной половины таза [6, 10].

Одна из причин нетрудоспособности после повреждений тазового кольца – посттравматическая нейропатия. Повреждение нервов отмечено у 42–54 % пациентов с вертикально-нестабильными переломами таза [5, 10, 12, 21, 22]. До 57 % больных с посттравматическими деформациями тазового кольца имеют различные проявления нейропатии, но только в 16 % случаев после оперативного лечения наблюдается регресс неврологической симптоматики. При переломах таза типа В и С, по классификации АО (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) могут пострадать корешки сегментов L₂–S₄, хотя чаще в процесс вовлекаются корешки L₅–S₁. Наиболее типичны тракционное повреждение нервных стволов и их полный разрыв, особенно при вертикально-нестабильных переломах. В клинике ТГМУ подобные повреждения диагностированы у трех пациентов с вертикальными переломами крестца, и двум из них была выполнена декомпрессия. Пояснично-крестцовые корешки и верхний ягодичный нерв выдерживают значительные тракционные усилия, и большинство разрушений приходится на корешки «конского хвоста». Переломы таза от бокового сжатия иногда приводят к компрессионным повреждениям нервов со сдавлением их в отверстиях сегментов S₁–S₃ у пациентов с переломами крестца. При этом происходит импактизация костной ткани крестца в нервные корешки, что требует декомпрессии [23, 34, 35].

При значительной внутренней ротации половины таза происходит ушиб мочевого пузыря. В случаях

Гудушаури Яго Гогиевич – канд. мед. наук, врач отделения травматологии взрослых ЦИТО; e-mail: gogich71@mail.ru

неустранения подобной ротации неправильно сросшиеся свободные фрагменты верхних ветвей лонных костей часто вызывают синдром импинджмента мочевого пузыря, проявления которого зачастую служат основной причиной обращения больных и требуют безотлагательных лечебных мероприятий [35, 37].

Можно выделить следующие **причины посттравматических деформаций тазового кольца**:

♦ **Ошибки диагностики при лечении острой травмы таза.** Недостаточное рентгенологическое исследование, равно как и неправильная трактовка полученной информации, часто приводят к недооценке тяжести повреждения и становятся основным звеном в цепочке последующих лечебных ошибок, приводящих к посттравматическим деформациям тазового кольца [10, 19, 20].

♦ **Неоправданный отказ от оперативного лечения.** Подавляющее большинство больных с нестабильными переломами костей таза, несмотря на интенсивное развитие хирургии данной анатомической области, по-прежнему лечатся консервативно (положение Волковича, различные виды скелетного вытяжения, гамак). Консервативное лечение ротационных нестабильных повреждений приводит к большому числу неудовлетворительных исходов (до 38,5%), а в случаях вертикальных нестабильных переломов доля неправильного сращения или несращения возрастает до 55–75% [9, 19, 23, 36].

♦ **Неправильный выбор оперативного метода при тяжелых повреждениях тазового кольца.** Клинические и биомеханические исследования показали, что наружная фиксация не дает достаточной стабилизации и не позволяет выполнить анатомическую репозицию [7, 16, 31, 32].

♦ **Недостаточное восстановление анатомии костей таза, особенно задних его отделов.** Неустраненное смещение заднего полукольца, превышающее 1 см, как правило, приводит к неудовлетворительным исходам [3, 13, 25].

♦ **Отсутствие систематического рентгенологического контроля в динамике** может быть причиной невыявленного вторичного смещения отломков [4, 9, 29]. Рентгенологическое исследование включает в себя, как правило, пять стандартных проекций: три обзорные (передне-задняя, каудальная и краниальная) и две косые под углом 40° (подвздошная и запирающая) [6, 8, 12, 17]. Последние две проекции дополнительные, они демонстрируют состояние вертлужной впадины и крестцово-подвздошного сочленения.

Ширина крестцово-подвздошного сочленения, симфиза, крестца, длина ветвей лонных костей, высота безымянной кости, форма запирающего отверстия, положение центра тазобедренного сустава, положение и длина подвздошно-седалищной линии являются важными параметрами рентгенологической оценки посттравматической деформации тазового кольца. Разница в положении бугров седалищных костей коррелирует с неустойчивостью при сидении. Различия в положении тазобедренных суставов свидетельствуют

об ортопедическом укорочении нижней конечности. Именно эти измерения учитываются на этапе предоперационного планирования и в процессе коррекции деформации как количественные показатели степени выраженности жалоб больных на укорочение конечности и неудобства при сидении [5, 7, 11]. Краниальное смещение служит причиной кажущегося заднего смещения половины таза на каудальной рентгенограмме. Поэтому истинное заднее смещение многие авторы предлагают определять по компьютерным томограммам [3, 9, 12, 17].

Внутренняя и наружная ротация половины таза происходит в горизонтальной плоскости вокруг вертикальной осевой линии. Качественное определение данного вида ротации производят по:

- 1) сравнению толщины седалищных костей (ее увеличение указывает на внутреннюю ротацию);
- 2) ширине крыльев подвздошных костей (чем больше ширина, тем больше наружная ротация);
- 3) отношению подвздошно-седалищной линии к «фигуре слезы» (чем латеральнее проходит линия, тем больше внутренняя ротация).

Степень ротационного смещения половины таза в горизонтальной плоскости оценивают, сравнивая расстояния от осевой вертикальной линии позвоночника до латерального края свода вертлужной впадины [5, 19]. Количественную оценку степени ротации в сагиттальной плоскости проводят по фасной рентгенограмме путем сравнения расстояний от линии уровня крестца до вершины купола вертлужных впадин.

Ротация половины таза во фронтальной плоскости, или отводяще-приводящая деформация, возникает вокруг осевой линии, которая проходит спереди назад через вертлужную впадину. Рентгенологический признак такой ротации – нарушение параллельности нисходящих ветвей лонных костей, а щель лонного сочленения при его повреждении приобретает клиновидную форму, и чем больше основание клина, тем больше ротация.

Наиболее информативной для выявления подвижности половин таза является обзорная рентгенография таза больного в вертикальном положении стоя, с нагрузкой попеременно на обеих ногах [19, 22]. Для определения нестабильности в горизонтальной плоскости выполняются рентгенограммы таза в положении больного лежа на спине с разведенными и полусогнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами. С целью выявления максимальной амплитуды патологической подвижности структур таза предлагаются пробы с отягощением в двух положениях: 1) под крестец подкладывается валик, а на передне-верхних остях и коленных суставах располагают грузы, 2) валики подкладываются латеральнее крестца под задние ости, ноги перекрещены, на таз накладывают стягивающий пояс [8].

В работах зарубежных авторов не удалось обнаружить четко сформулированной классификации застарелых повреждений таза, хотя они описывали

наиболее типичные деформации, указывая вид первоначальной травмы по одной из самых общепринятых и распространенных в мире классификаций свежих переломов таза M. Tile, в которой использовано несколько принципов, но основным выступает фактор стабильности тазового кольца [8, 36]. Чаще встречается разделение застарелых повреждений тазового кольца на неправильно сросшиеся и несросшиеся [6, 19, 24, 28]. Первые относятся к стойким деформациям, вторые сопровождаются нестабильностью в каких-либо отделах. По мнению K.F. Dickson [24], краниальное и заднее смещение половины таза и внутренняя ее ротация при посттравматических деформациях тазового кольца – наиболее распространенные виды смещений и чаще всего являются причиной нарушения функции опорно-двигательной системы.

Таким образом, в литературе имеются сообщения о важности разделения пациентов на группы с учетом функциональной полноценности тазового кольца и направления смещения половины таза в трех плоскостях, включая как линейные, так и ротационные компоненты деформации и определения тактики лечения таких больных, но подходы к решению этой проблемы не систематизированы и требуют дальнейшего изучения.

На основании анализа проведенных исследований Д.И. Черкес-Заде [15] сформулировал следующие показания к оперативному лечению больных с посттравматическими деформациями тазового кольца:

1. Застарелые разрывы лонного сочленения с расхождением лобковых костей более чем на 2,5–3 см.
2. Застарелые разрывы лонного сочленения с расхождением лобковых костей более чем на 2,5 см с неправильно сросшимся переломом переднего полукольца таза.
3. Застарелые разрывы лонного сочленения с расхождением лобковых костей более чем на 2,5 см, сопровождающиеся повреждением крестцово-подвздошного сочленения с вывихом половины таза и с неправильным сращением костей переднего и заднего полуколец таза.

Из этих показаний следует, что такие изменения в тазовом кольце сопровождаются подвижностью половин таза в той или иной степени, однако автор предлагал лишь добиваться стабилизации структур путем костно-пластических операций восстановления переднего и заднего полуколец таза, в то время как вопросы устранения имеющихся смещений им вообще не рассматривались. По мнению зарубежных авторов, поздняя реконструкция переломов таза может быть показана у пациентов со значительными функциональными нарушениями или с жалобами на боль, которая осталась, несмотря на консервативное лечение [24, 27, 34]. Причинами этих нарушений и, следовательно, показаниями к оперативному лечению считаются клинически значимое укорочение конечности, проблемы при сидении, урологические нарушения, вагинальный импинджмент и косметические недостатки. Однако авторы признают, что применение известных оперативных методик в большинстве случаев (до 80 %) не

обеспечивает полного устранения деформаций тазового кольца. При этом репозиция считается удовлетворительной, если величина остаточных смещений не превышает одного сантиметра в задних отделах таза без указания направления смещения [27, 28].

Впервые попытку восстановления стабильности лонного сочленения выполнили в Великобритании в 1929 г. двум пациентам с застарелыми повреждениями с помощью проволоки и костного аутографта, взятого из гребня большеберцовой кости. В обоих случаях наступили осложнения: нагноение и прорезывание проволоки [27]. В дальнейшем появлялись редкие сообщения, освещающие различные вопросы лечения больных с посттравматическими деформациями тазового кольца, в которых были представлены единичные наблюдения. Практически во всех случаях лечение было направлено на устранение нестабильности в лонном сочленении путем стягивания половин таза механическими приспособлениями различных конструкций, фиксации симфиза с помощью пластин и использования костных трансплантатов [1–3, 6, 12, 17, 19]. Наименьший процент осложнений и наиболее хорошие ближайшие результаты получали авторы после замыкания лонного сочленения. Однако, по мнению С.Р. Pennal и К.А. Masliah [28], с течением времени у некоторых больных появлялись боли в задних отделах таза и в позвоночнике из-за нарушения демпферной функции симфиза. Это соответствует и нашим наблюдениям формирования патологического синостоза лобкового симфиза.

Необходимость стабилизации заднего полукольца таза при несросшихся переломах крестца и застарелых повреждениях крестцово-подвздошного сочленения доказана в работах специалистов, занимавшихся проблемами лечения посттравматических деформаций тазового кольца [2, 5, 7, 12, 23]. Поэтому перед решением вопроса о стабилизирующих операциях необходимо устранять имеющиеся смещения тазового кольца [2, 5, 10, 12, 29]. По мнению некоторых авторов, следует исправлять эти деформации и при неправильном сращении, что часто позволяет устранить болевой синдром, хотя причины для этого менее очевидны по сравнению с коррекцией нестабильных деформаций таза [20–22, 30, 31]. Наличие боли в задних отделах таза при отсутствии очевидного несращения или нестабильности зачастую трудно объяснить, и нельзя гарантировать пациентам исчезновение болевого синдрома после исправления деформации и достижения консолидации перелома. Так, по данным K.F. Dickson [24], только пятая часть оперированных сообщила об отсутствии боли.

Создание стержневых аппаратов внешней фиксации, позволяющих осуществлять управляемую дозированную коррекцию смещенных сегментов таза в трех плоскостях, как в передних, так и в задних отделах, позволило подойти к проблеме лечения больных с посттравматическими деформациями тазового кольца на качественно другом уровне с использованием широких возможностей чрескостного остеосинтеза [1–3, 5, 15, 16, 23, 24].

Оценка результатов лечения повреждений тазового кольца на современном этапе

G.F. Pennal и K.A. Massiah [28] изучали отдаленные результаты хирургического лечения 58 больных с переломом таза типа В и С, в соответствии с классификацией Tile. У лиц с переломами типа В хорошие отдаленные результаты получены в 75 % случаев. При переломах типа С, несмотря на то что в 50 % случаев удавалось анатомически вправить отломки, а в 30 % смещение кзади не превышало 5 мм, хорошие и отличные результаты получены только у 27 % больных.

F.D. Kharrazi [25] представил отдаленные результаты консервативного лечения 114 пациентов с повреждениями таза: 68 человек с повреждениями типа А, 20 человек – с типом В, и 26 человек – с типом С (по классификации АО). Результаты изучены в среднем через 7,1 года после травмы. При повреждениях типа А 60 % больных жалоб не предъявляли, у остальных боль была незначительной. После консервативного лечения повреждений типа В 55 % пациентов жаловались на боли или функциональные нарушения. У пациентов с повреждениями типа С фиксировались худшие результаты, из них только 15 % не ощущали болей и 10 % не имели функциональных нарушений. У пациентов с нестабильными повреждениями боль локализовалась преимущественно в поясничной или пояснично-крестцовой области. С помощью радиологических исследований и компьютерной томографии выявлялся артроз, часто приводивший к анкилозу, а неполное устранение разрывов связок обуславливало неудовлетворительные клинические результаты.

S.E. Copeland et al. [21] провели анализ 3260 повреждений таза и вертлужной впадины. Повреждения таза были диагностированы в 2551 наблюдении, в том числе 61,7 % – сочетанных и 12,2 % – комплексных. В 54,8 % случаев имелись стабильные повреждения, ротационно нестабильные (тип В) – в 24,7 % и вертикально нестабильные (тип С) – в 20,5 %. Хирургическая фиксация выполнена при повреждениях типа А у 21,6 %, при повреждениях типа В – у 28,9 % и при повреждениях типа С – у 46,7 % пациентов. Смертность (13,4 %) зависела от внетазовых факторов. При комплексных осложненных повреждениях она достигала 31,1 %, при изолированных тазовых – 10,8 %.

По мнению M. Tile [36], к основным причинам неудовлетворительных результатов при оказании помощи таким больным относятся: сложность и полиморфизм клинической картины при сочетанных и множественных повреждениях, тяжесть общего состояния, диагностические ошибки при распознавании повреждений таза и в удалении от него, несовершенство методов лечения, дефекты в организации срочной помощи, а также недостаточное оснащение кровезаменителями и специальным хирургическим инструментарием для остеосинтеза. Использование в последние десятилетия высокоинформативных лучевых методов, в частности компьютерной томографии, позволило снизить здесь долю диагностических ошибок до 23,68 % [12]. Вместе с тем вопросы специализированного лечения, в том

числе четкое определение показаний к операции, выбор оптимального способа и методики хирургической стабилизации при различных видах повреждений таза и ряд других остаются недостаточно изученными и дискуссионными.

Сочетанные повреждения тазового кольца и урогенитального тракта составляют 20 % от всех повреждений мочеполовой системы. В 85 % случаев при переломах переднего полукольца таза страдает диафрагма таза, т.е. мембранозный отдел уретры. У мужчин при повреждении переднего полукольца костей таза часто возникает эректильная дисфункция. Количество расторжения браков после сочетанного повреждения переднего полукольца таза и уретры достигает, по данным различных авторов, 40–50 % [10, 11].

Среди женщин, перенесших переломы таза, более 21 % отмечают жалобы урологического характера после окончания лечения [21, 32, 34]. Даже при отсутствии травматических урогенитальных повреждений остаточное смещение переднего полукольца может быть причиной болезненного или затрудненного мочеиспускания у женщин. Остаточное смещение в травматическом очаге на 5 мм и более вызывает значительно больше урологических проблем, чем анатомически восстановленные повреждения тазового кольца, однако эти осложнения остаются до сих пор недостаточно изученными [21, 36]. При повреждениях переднего полукольца таза со смещением у мужчин в 90 % случаев страдает наружный сфинктер (мембранозный отдел уретры), что в последующем приводит к стриктуре или облитерации этой части уретры [12, 21, 33, 37].

Оперативное лечение показано при неэффективности консервативных методов репозиции и удержания сопоставленных лонных костей. Необходимость в нем возникает, как правило, при расхождении лонных костей более чем на 4 см [28, 29]. Тяжелые травмы таза часто сочетаются с повреждением мягких тканей промежности, вульвы, мочевого пузыря, при которых наложение швов без натяжения удается только после сближения лонных костей [22–25]. Первоначально с целью хирургического восстановления непрерывности тазового кольца при разрывах лонного сочленения предлагали использовать костный ауто трансплантат без фиксации или с фиксацией его проволокой или шурупами [3, 4]. Позже были предложены методики наложения проволочного шва, укрепления лонного сочленения лавсановой лентой [5, 8]. Для стягивания сочленения также применяли металлическую скобу шириной 35–55 мм, стяжку-фиксатор или пластину с отверстиями для крепления [11, 19, 20]. В последние годы репозицию лонных костей при разрывах симфиза осуществляют методом чрескостного остеосинтеза. Спице-стержневой аппарат внешней фиксации, состоящий из элементов аппарата Г.А. Илизарова, был разработан и применен для лечения разрывов лонного сочленения в Уральском НИИ травматологии и ортопедии. Аппараты внешней фиксации активно используют и в других странах. Биомеханическое исследование стабильности фиксации при разрывах

симфиза показало, что оптимальная прочность симфиза достигается при экстракортикальном остеосинтезе, внутренняя фиксация менее эффективна, но достаточно стабильна, чтобы вести больных после операции без иммобилизации [13]. С внедрением в травматологическую практику металлов с термомеханической памятью появились сообщения об успешном одномоментном остеосинтезе лонного сочленения скобами с памятью формы [10, 20].

Физиотерапия входит в комплекс лечения заболеваний лонного сочленения. Для лечения разрывов симфиза предложено проводить электрофорез лонной области с ликозимом, являющимся смесью трех протеолитических ферментов, стимулирующих развитие фиброзно-хрящевой ткани [33, 37]. Е.Г. Скрябин [12] рекомендовал при послеродовых симфизитах проводить курс рефлексотерапии в сочетании с психотерапией, диетой, богатой кальцием, и ультрафиолетовым облучением лонной области.

Посттравматические стриктуры уретры

Стриктура уретры – стойкое органическое сужение просвета мочеиспускательного канала, в основе которого лежит рубцовый процесс любого происхождения [14].

Травмы перепончатой части уретры. Переломы тазовых костей, разрывы мышц мочеполовой и тазовой диафрагм вызывают, как правило, полный перерыв уретры (т.е. разрыв через все слои по всей окружности с расхождением концов). Гематома в зоне повреждения не требует вскрытия, так как самостоятельно рассасывается и замещается фиброзной тканью в соответствии с объемом повреждения. Как правило, при стандартных переломах лонных и седалищных костей без значительного смещения отломков зона периуретрального фиброза невелика – участок резецируемых тканей составляет примерно 1,5–2 см. Зона рубца всегда имеет четкие границы с проксимальным и дистальным концами уретры и тканями ложа будущего анастомоза [21].

При тяжелых переломах таза и масштабном смещении отломков (передне-заднее или боковое сдавление) в зону повреждения вовлекается не только перепончатый, но и прилежащие бульбозный и простатический отделы уретры. При этом может развиваться и промежностная гематома, а также протекание крови по простатической части уретры в мочевой пузырь. Формирующаяся стриктура будет уже не короткой, а длиной: 1,5 см перепончатого + 0,5 см бульбозного + 0,5 см простатического отделов, что в общем составит, минимум 2,5 см, а с учетом расхождения костей и концов уретры дефект порой доходит до 4–6 см. Чем тяжелее травма, тем дольше будет рассасываться гематома и формироваться рубцовое поле. Поэтому сроки восстановительной операции после легкой и средней степени тяжести травм костей таза при их благоприятной реабилитации и неосложненном течении травмы уретры, современной и полной пузырьной деривации мочи могут составлять 2,5–3 месяца [14]. Тяжелые

травмы костей таза и осложнения со стороны мочевой системы сдвигают срок восстановления уретры к 4–6-му месяцу после травмы [14, 17, 36].

Травма бульбозного отдела уретры. При переломах костей, образующих переднее полукольцо таза, в любом случае образуются геморрагический инфильтрат мягких тканей или гематома. Конечно, гематома требует вскрытия, если происходит деформация промежности, и это вызывает боль. Помимо периуретрального излияния крови возникает геморрагическая имбиция губчатого тела и слизистой оболочки уретры на том или ином протяжении. Рассасывание гематом происходит в основном в течение двух, максимум – трех недель. В течение 4–5 недель купируется и воспалительная реакция, появившаяся в результате травмы. К 6–8-й неделе обычно формируется плотный рубец уретры и периуретральных тканей. Его границы всегда четкие, а размер соответствует объему поврежденных тканей. Восстановление уретры, согласно нашему опыту, целесообразно уже через 6–8 недель после травмы. При наличии инфекции в зоне травмы и дренировании воспалительного очага срок восстановления уретры сдвигается.

В случаях своевременного и адекватного дренирования мочевого пузыря при травматических разрывах уретры мочевой инфильтрации тканей в зоне разрыва не будет, и поврежденные ткани смогут регенерировать без признаков клинически значимой воспалительной реакции. В противном случае возникает бактериальная воспалительная реакция с формированием флегмон или абсцессов. Последние всегда требуют дренирования либо путем кожной пункции и установкой трубчатого дренажа, либо путем острого рассечения тканей [21].

Несмотря на то, что такие малоэффективные, а порой и ухудшающие возможность проведения дальнейших пластических операций на уретре, применявшиеся в прошлом способы лечения как туннелизация и закрытое бужирование, сегодня в качестве самостоятельных методов лечения не применяются, так как процент их неудовлетворительных результатов остается высоким. У 5–37,4% больных с посттравматическими стриктурами уретры после пластических операций происходит рецидив заболевания. Кроме того, в 10–26% наблюдений из-за различных осложнений возникает потребность в повторных вмешательствах [20, 21, 23].

Длительное пребывание в стационаре лиц, оперированных по поводу посттравматических стриктур уретры, диктует необходимость поиска новых методик, позволяющих достаточно быстро и эффективно восстановить адекватное самостоятельное мочеиспускание и сократить сроки как стационарного лечения, так и социальной, и трудовой реабилитации. В настоящее время благодаря разработке и внедрению высоких технологий особое внимание направлено на изучение эндоскопических методов как малоинвазивных, так и перспективных способов оперативных вмешательств, что нашло отражение и в лечении больных с посттравматическими стриктурами уретры [21, 26, 35].

Однако, несмотря на широкое использование различных хирургических методов при посттравматических стриктурах уретры, до настоящего времени актуален поиск новых высокоэффективных способов лечения данной патологии, возможности комбинации их между собой, а также нерешенным остается вопрос о необходимости индивидуального подхода к выбору метода хирургического лечения.

Сексуальная дисфункция при повреждениях тазового кольца

Среди научных работ, которые посвящены половой дисфункции после перелома таза, большинство рассматривает проблемы, характерные для пациентов мужского пола (в частности, страдающих импотенцией). Хотя половая дисфункция после повреждения тазового кольца также появляется и у женщин, множество исследований не располагает достаточными данными для оценки проблемы [5, 10, 37].

Сексуальная дисфункция может возникнуть из-за мочеиспускательных, сосудистых, неврологических и психогенных нарушений. Среди мужчин, имеющих травму задней уретры в совокупности с переломом таза, импотенция развивается в 50 % случаев. У женщин травма мочеполовой системы, связанная с тазовым переломом, распространена меньше, но вагинальная травма может повлечь за собой половую дисфункцию [37].

Классификация Дениса обычно связывает перелом крестца с теми переломами, которые вовлекают спинно-мозговой канал (зона 3), при этом 38 % пациентов, которые лечились хирургическим путем от нестабильных переломов крестца, сообщили об ухудшении половой жизни в течение года. Данная проблема в большей степени затрагивала мужчин, чем женщин (46 против 14 %) [22, 23, 37].

J.L. Wright et al. [37] информировали, что после переломов таза 49 % женщин детородного возраста сообщили о половых и мочеполовых жалобах и 38 % отметили боль во время полового акта. Кроме того, 45 % пациенток ответили утвердительно на вопрос об ослаблении интереса к половым актам и меньшем количестве оргазмов. Из 26 женщин, которые рожали детей после тазового перелома с последующей хирургической фиксацией, только у 10 (38 %) это произошло естественным путем.

C.E. Copeland et al. в 1997 г. опубликовали результаты исследования по влиянию травмы таза на мочеиспускательную, сексуальную и репродуктивные функции [21]. Жалобы со стороны органов мочеиспускательной системы встречались значительно чаще в основной группе (женщины с переломами таза) по сравнению с группой контроля (21 и 7 %), при переломах с остаточным смещением более 5 мм по сравнению с переломами без смещения (33 и 14 %) и у пациенток с остаточным латеральным (60 %) и вертикальным (67 %) смещением по сравнению с переломами с медиальным смещением (21,4 %). Частота выполнения кесарева сечения была значимо выше у женщин с изначальным смещением

более чем на 5 мм (80 и 15 %, соответственно). Разницы между неоднократным развитием бесплодия и выкидышей выявлено не было [10, 19, 21, 32]. Диспареуния чаще возникала у пациенток с переломами со смещением более 5 мм, чем у женщин с переломами без смещения (43 и 25 %). Авторы сделали вывод о том, что травма таза негативно влияет на мочеиспускательную и репродуктивные функции у женщин. Лечение сексуальной дисфункции здесь в основном должно быть направлено на устранение диспареунии и обеспечения прохождения плода через родовые пути [20, 21, 37].

Зачастую пациенты неохотно обсуждают нарушения в сексуальной сфере после перенесенных травм таза. Вывести на разговор можно только во время тщательного обследования. Врач должен собирать информацию, которая помогает установить связь между сексуальными расстройствами и переломом таза, оценивать роль медикаментозной терапии, сахарного диабета, неврологических и сосудистых заболеваний, общесоматического статуса. Если, например, у мужчины отмечаются ночные или утренние эрекции, то с малой долей вероятности можно заподозрить серьезные органические повреждения. В этом случае сексуальная дисфункция скорее всего носит психологический характер [20, 35, 37]. Так, R.E. Snow и A.G. Neubert [32] сообщали об импотенции, связанной с травмой уретры, у 16 из 90 мужчин (20 %) с переломами таза. По данным R.S. Moore et al. [27], у 57 из 92 пациентов (62 %), которым была выполнена отсроченная пластика уретры после переломов таза и травмы уретры, стойкая импотенция отмечалась в течение всего срока наблюдения (в среднем 4 года).

Заключение

Недостаточное рентгенологическое исследование, равно как и неправильная трактовка полученной информации приводят к неверной оценке тяжести повреждения и являются основным звеном в цепочке лечебных ошибок, влекут за собой посттравматическую деформацию тазового кольца. Несмотря на развитие хирургических методов лечения повреждений таза во многих лечебных учреждениях предпочтение отдается консервативной терапии. Подобная тактика становится причиной большого числа неудовлетворительных исходов – до 38,5 %, а в случаях вертикальных нестабильных переломов частота неправильного сращения или несращения возрастает до 55–75 %. Неустраненное смещение заднего полукольца, превышающее 1 см, как правило, приводит к неудовлетворительным исходам. Сексуальная дисфункция может возникнуть из-за мочеиспускательных, сосудистых, неврологических и психогенных нарушений. Среди мужчин, имеющих травму заднего отдела уретры в совокупности с переломом таза, как показали исследования, риск импотенции равен 50 %. У женщин травма мочеполовой системы, связанная с тазовым переломом, распространена меньше, но вагинальная травма (сопряженная с переломом костей таза), вызывает последующую мочеиспускательную дисфункцию.

References

1. Afaunov A.I. The treatment of fractures and fractures of the pelvic ring with the external fixation devices based on anchor-spoke capture of the pelvis // Diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with pelvis injuries: collection of scientific articles. Ekaterinburg, 1996. P. 7–9.
2. Blazhenko A.N. Treatment of fractures and fractures of the pelvic ring with the external fixation devices based on the principle of anchor-spoke fixation to the bone: thesis abstract, PhD. Samara, 1999. 16 p.
3. Borozda I.V. Modern treatment of severe pelvic injuries // Traumatology and Orthopedics: Present Days and Future: materials of the International Congress. M.: RUDN Press, 2003. P. 206.
4. Gudushauri O.N. Restorative surgery at the consequences of the pelvic fractures // Damage and pelvic bone disease / edited by M.V. Volkov. M.: Meditsina, 1969. P. 90–94.
5. Zyryanova T.D., Barabash Yu.A., Barabash A.P. Treatment of pelvic fractures // New implants and technologies in traumatology and orthopedics: materials of the Russian Traumatologists and Orthopedists Congress. Yaroslavl, 1999. P. 151–152.
6. Kazantsev A.V., Ter-Grigoryan A.A. Features of arthroplasty after acetabular fractures // Khirurgiia tazobedrennogo sustava. 2012. No. 2. P. 11–14.
7. Lazarev A.F. Surgical treatment of pelvic injuries: thesis abstract, MD. M., 1992. 39 p.
8. Lazarev A.F., Solod E.I., Sakharnykh I.I. New perspectives of fixation of acetabular fractures // Khirurgiia tazobedrennogo sustava. 2012. No. 3–4. P. 43–51.
9. Lazarev A.F., Solod E.I. Biological external osteosynthesis at the present stage // Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov. 2003. No. 3. P. 20–27.
10. Sarancha S.D., Kanzyuba A.I. Surgical treatment of fractures of the pubic symphysis // Traumatology and Orthopedics of Russia. 1994. No. 1. P. 76–79.
11. Skryabin E.G. Consolidated fractures of the pelvis in women and pregnancy // Traumatology and Orthopedics: Present Days and Future: materials of the International Congress. M.: RUDN Press, 2003. P. 292–293.
12. Sokolov V.A., Schetkin V.A., Yakimova S.A. Diagnosis and treatment of pelvic fractures in polytrauma // Diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with pelvis injuries: collection of scientific articles. Ekaterinburg, 1996. P. 56–58.
13. Khudobin V.Yu. Open fixation of unstable pelvic ring injuries with submersible devices // Trauma. 2001. Vol. 2, No. 2. P. 168–171.
14. Tsodyks V.M. Concomitant pelvis injuries: thesis abstract, MD. M., 1973. 19 p.
15. Cherkes-Zade D.I., Lazarev A.F. The use of external fixation devices for optimization of reparative regeneration conditions for fractures of the pelvic bones // Reporter of traumatology and Orthopedics named Priorov. 1996. No. 1. P. 52–56.
16. Shved S.I., Shigarev V.M. The possibility of using perosseous osteosynthesis in the treatment of pelvic fractures // Treatment of injuries and diseases of the pelvic bones. New technologies in the treatment of injuries and diseases of the musculoskeletal system: materials of the Scientific Conference of traumatologists and orthopedics. Ekaterinburg-Revda, 2001. P. 59–56.
17. Schetkin V.A., Sharifullin F.A., Yakimov S.A. The choice of treatment method of pelvis fractures // Diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with pelvis injuries: collection of scientific articles. Ekaterinburg, 1996. P. 71–73.
18. Shumatov V.B., Dunts P.V. Safety precautions in anesthesiology and intensive care units // Pacific Medical Journal. 2012. No. 3. P. 6–8.
19. Yakimov S.A. Long-term results of surgical and conservative treatment of injuries of bones and joints of the pelvis: thesis abstract, PhD. M., 2000. 24 p.
20. Baessler K., Bircher M.D., Stanton S.L. Pelvic floor dysfunction in women after pelvic trauma // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2004. Vol. 111. P. 499–502.
21. Copeland C.E., Bosse M.J., MacCarthy M.L. [et al.]. Effect of trauma and pelvic fracture on female genitourinary, sexual, and reproductive function // J. Orthop. Trauma. 1997. Vol. 11, No. 2. P. 73–81.
22. Chromik D., Lach J. Treatment of multiple injuries of the pelvic bones (with rupture of the pubic symphysis) by stabilization of the latter using the Zespol method // Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol. 1989. T. 54, Supl. 3. P. 243–248.
23. Denis F., Davis S., Comfort T. Sacral fractures: An important problem. Retrospective analysis of 236 cases // Clin. Orthop. Rel. Res. 1988. Vol. 227. P. 67–81.
24. Dickson K.F., Matta J.M. Surgical reduction and stabilization of pelvic nonunions and malunions // American Academy of Orthopaedic Surgeons 63rd Annual Meeting. Atlanta, Georgia, 1996. P. 128–139.
25. Kharrazi F.D. Parturition-induced pelvic dislocation: a report of four cases // J. Orthop. Trauma. 1997. Vol. 11, No. 4. P. 277–282.
26. Mears D.C. Das Management von Beckenpseudarthrosen und Beckenfehlstellungen // Orthopade. 1996. Vol. 25, No. 5. P. 441–448.
27. Moore R.S., Stover M.D., Matta J.M. Late posterior instability of the pelvis after resection of the symphysis pubis for the treatment of osteitis pubis // J. Bone Jt. Surg. 1998. Vol. 80-A, No. 7. P. 1043–1048.
28. Pennal G.F., Massiah K.A. Nonunion and delayed union of fractures of the pelvis // Clin. Orthop. 1980. Vol. 151. P. 124–129.
29. Remiger A., Engelhardt P. Die perkutane iliosakrale Verschraubung von vertikal instabilen Beckenringfrakturen // Swiss. Surg. 1996. Vol. 2, No. 6. P. 259–263.
30. Perkins J. Identification and management of pregnancy-related low back pain // J. of Nurse-Midwifery. 1998. Vol. 43, No. 5. P. 331–340.
31. Routt M.L., Simonian P.T. Internal fixation of pelvic ring disruptions // Injury. 1996. Vol. 27, Suppl. 2. P. 20–30.
32. Snow R.E., Neubert A.G. Peripartum pubic symphysis separation: a case series and review of the literature // Gynecol. Surg. 1997. Vol. 52, No. 7. P. 438–443.
33. Spaeth D.G. Observatory clues to aid in the diagnosing of diastasis symphysis pubis: an underreported complication of parturition // J. Am. Osteopath. Assoc. 1997. Vol. 97, Nj. 3. P. 152–155.
34. Tee S.S. Functional outcome of open reduction and internal fixation of pelvic ring injuries // Med. J. Malaysia. 2000. Vol. 55, No. 1. P. 49–58.
35. Totterman A. Unstable sacral fractures: Associated injuries and morbidity at 1 year // Spine. 2006. Vol. 31, No. 18. P. 628–635.
36. Tile M. Fractures of the pelvis and acetabulum. Williams & Wilkins, 1995. 480 p.
37. Wright J.L., Nathens A.B., Rivara F.P. [et al.]. Specific fractures configurations predict sexual and excretory dysfunction in men and women 1 year after pelvic fracture // J. Urology. 2006. Vol. 176. P. 1540–1545.

Поступила в редакцию 16.12.2016.

CHALLENGING ISSUES OF THE DOCTRINE OF THE PELVIS POLYTRAUMA

A.F. Lazarev¹, Ya.G. Gudushauri¹, E.P. Kostiv², E.I. Solod¹, M.G. Kakabadze¹, A.S. Roskidailo¹

¹ Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov (10 Priorova St. Moscow 127299 Russian Federation),

² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Presented the main diagnostic and therapeutic aspects of the doctrine of pelvic polytrauma and injuries. Given the detailed review of the diagnostic manual enabling to reach the maximum informative value of the X-ray examination. Defined the surgical indications of patients with unstable pelvic ring injuries. Analyzed the main complications of pelvic ring injuries, including urinary tract damage to the lower divisions.

Keywords: pelvic fractures, pelvic ring deformation, urethral damage, sexual dysfunction.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 17–23.

УДК 616.14-007.64-089.818.843/844

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.24-26

К вопросу о коррекции венозных клапанов при хронической венозной недостаточности нижних конечностей

В.Г. Раповка, А.А. Левицкий, О.А. Соболевская*Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)*

Обзор методов коррекции хронической недостаточности вен нижних конечностей. Наиболее распространенная операция при данной патологии – экстравазальная коррекция. Однако в современной сосудистой хирургии приоритетны интравазальные способы коррекции клапанов вен нижних конечностей, к которым относят вальвулопластику, транспозицию и трансплантацию клапанов и створок, а также создание искусственных венозных клапанов. При выполнении данных операций патологический венозный кровоток уменьшается на 98%. Но интравазальные методики требуют адекватного оснащения диагностической аппаратурой, использования хирургического микроскопа, применения эффективных методов диагностики анатомического и функционального состояния клапанных структур, высокой квалификации хирурга.

Ключевые слова: варикозная болезнь, венозные трансплантаты, венозные аллогraftы, интравазальные способы коррекции.

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей – патологическое состояние, характеризующееся застоем или нарушением кровотока в системе соответствующих венозных коллекторов. Это заболевание наблюдается у лиц обоего пола, однако чаще у женщин. По статистическим данным, в различных странах Европы, в том числе и в России, данная проблема затрагивает от 20 до 50% взрослого населения. В США и странах Западной Европы частота варикозной болезни достигает 25%, в Республике Беларусь она доходит до 15–17%, у 15% больных имеются трофические расстройства. В России различными формами этой патологии страдают 35 млн человек, причем у 15% диагностируются трофические изменения кожи [8].

Различают экстравазальные и интравазальные способы коррекции недостаточности клапанов вен нижних конечностей. Для выполнения экстравазальной пластики часто применяются муфты из большой подкожной вены, широкой фасции бедра, ткани сосудистого лавсанового протеза. Однако некоторыми авторами показано, что использование широкой фасции бедра и сосудистых протезов опасно ввиду риска фибросклероза, стойких рубцовых стенозов и тромбозов глубоких вен, а аутоины со временем перерождаются и подвергаются расширению. Для коррекции остиального клапана большой подкожной вены предложена пластика лоскутом из твердой мозговой оболочки. Данная методика эффективна и не сопровождается серьезными послеоперационными осложнениями [5, 11].

Коррекцию венозных клапанов выполняют и каркасной спиралью. Указанная методика имеет ряд преимуществ: спираль обеспечивает сохранение структуры венозной стенки в области несостоятельного клапана и защищает эту часть сосуда от рубцового стеноза. Вследствие наличия зазоров между витками спирали не нарушается внешнее кровоснабжение венозной стенки. Вмешательство характеризуют доступность

и простота исполнения, минимальная травматизация тканей. К недостаткам можно отнести наличие местной воспалительной реакции с последующим склерозом сосудистой стенки, а также невозможность установки спирали при сложных анатомических взаимоотношениях структур сосудисто-нервного пучка [2].

Известен трехлигатурный способ коррекции недостаточности клапанов вен нижних конечностей. Данная методика заключается в том, что периадвентициально накладываются три лигатуры на трубке-вкладыше, что позволяет производить коррекцию клапана в проекции суставной щели и при наличии множественных притоков. Таким образом удается ликвидировать патологический ретроградный кровоток в 85,2% наблюдений [4, 7].

Зарубежными авторами предложена методика коррекции венозной недостаточности с созданием искусственного клапана. В ее основе лежит перемещение сухожилия нежной мышцы бедра между подколенной артерией и веной с подшиванием его к двуглавой мышце в расчете на предупреждение рефлюкса крови по подколенной вене во время ходьбы. Другая модификация методики отличается тем, что вместо мышцы подшивается силиконовая полоса [2, 13, 16, 19].

Ряд хирургов в качестве экстравазального искусственного клапана используют участок портняжной мышцы, которым укутывается реканализованная бедренная вена дистальнее места слияния с глубокой веной бедра [3, 7]. Для аналогичных целей применяют и кожный трансплантат, который пришивается к стенке вены в виде подковы или спирали, а его концы фиксируются к противоположным мышцам бедра, что создает во время ходьбы ритмическое сдавление стенок сосуда [2, 15].

На основании оценки результатов операций по созданию экстравазальных искусственных клапанов можно сделать вывод, что они не решают проблему защиты вен голени от ретроградного кровотока, поскольку ригидные стенки этих сосудов почти не поддаются внешним сдавлениям, нет достаточных критериев

для определения степени натяжения трансплантата. Вместе с тем неизбежная травма синовиальных влагалищ вызывает рубцовый процесс в стенке вены и паравазальных тканях, что препятствует нормальной работе клапана.

Радикальное лечение венозной патологии нижних конечностей достигается использованием интравазальных способов коррекции венозных клапанов. Известна методика с сегментарной резекцией глубоких вен нижних конечностей. Однако резекция бедренной и подколенной вен резко затрудняет работу мышечно-венозной помпы голени. В связи с этим, несмотря на ликвидацию флотации крови в глубоких венах, показания к проведению данных операций весьма ограничены [10].

Отечественными авторами предложена операция обтурации задних большеберцовых вен, которая надежно ликвидирует ретроградный венозный сброс в зоне трофических расстройств на голени. Данное вмешательство не влечет за собой затруднения венозного оттока крови и широко применяется для устранения ретроградного кровотока в глубокие вены стопы [5, 9, 10].

В основе операций с транспозицией клапанов лежат методики, обеспечивающие отток крови из глубоких вен с пораженными клапанами в поверхностные или глубокие вены с сохранившимся клапаным аппаратом. Используют большую подкожную вену или глубокую вену бедра. При рассыпном типе строения глубокой вены бедра или поражении ее клапанного аппарата предложено задействовать латеральную вену, огибающую подвздошную кость, с созданием анастомоза между ней и бедренной веной. Тем не менее использование сегментов подкожных вен нижних и верхних конечностей имеет ограниченное применение из-за несовпадения диаметров аутовенозной вставки, создающего угрозу тромбообразования. В качестве аутопластического материала применяют наружную яремную вену, сегмент бедренной вены, а также венозные клапаны. Пересадка сегмента контрлатеральной бедренной вены практикуется рядом отечественных авторов ввиду идеального совпадения диаметров, однако широкого распространения данный способ не получил из-за технической сложности и возможности осложнений на здоровой конечности [2, 4, 7].

Известны методики с пластикой венозных клапанов. В этом направлении наиболее апробировано продольное рассечение бедренной вены через комиссуральное возвышение клапана с последующим ушиванием его удлиненных створок по линии их прикрепления к стенке сосуда. Известна вальвулопластика через поперечную венотомию без рассечения комиссурального возвышения. При этом под контролем микроскопа прошивают створки клапана (с последующим их укорочением) через наружную стенку вены [2, 6, 17, 20].

Рядом специалистов разработаны методики коррекции патологии с помощью искусственных венозных клапанов. Для этого предложено создавать дубликатуру стенки сосуда с последующей инвагинацией ее в просвет магистральной вены, формировать

дубликатуру из культи большой подкожной вены, использовать крупные венозные протоки бедренной вены, применять свободный участок большой подкожной вены [1, 5, 10]. Недостатками этих вмешательств служат плохая функция вновь созданных клапанов и образование слепых карманов, которые могут стать причиной тромбообразования [4, 10, 17].

К аналогам ауотрансплантата относят криосохраненные клапаносодержащие венозные аллогraftы. Экспериментальные исследования по трансплантации данного протеза проведены на собаках. На основании положительных результатов экспериментов трансплантация венозного аллогraftа была успешно апробирована в клинике. Однако применение данного вида протеза ограничивается недостаточным количеством качественных донорских сосудов и проблемой биосовместимости. Использование криосохраненных венозных сегментов в артериальных реконструкциях часто сопровождалось иммунологическими реакциями и специфическими осложнениями: послеоперационными тромбозами, дегенеративными изменениями в виде кальцификации, разрывов и аневризм, частым инфицированием имплантатов [4, 11, 20].

Решением вышеперечисленных проблем может стать разработка протеза венозного клапана из биологического материала. Интерес представляет использование в качестве такого материала клапаносодержащих сегментов вен крупного рогатого скота. Это даст возможность получения неограниченного количества недорогого исходного сырья для производства протезов, предоставит широкий выбор сосуда по диаметру и сохранит естественную геометрию клапана [2, 6]. Были предприняты попытки создания протеза венозного клапана из сегментов яремной вены быка с клапанами, обработанными глутаровым альдегидом. В связи с тем, что стенка вены по своей структуре недостаточно упруга, для усиления предлагали укреплять ее сегменты каркасом из нитинола, который позволяет сохранить пространственную структуру ксенопротеза [5, 9]. Однако установлено, что жесткий каркас аутовенозных клапанов вызывает местное раздражение стенки сосуда, в ответ на инородное тело прогрессирует неинтимальная гиперплазия, приводящая к стенозам и тромбозам. Данный подход, по-видимому, изначально был обречен на неудачу, поскольку такие качества глутарообработанного биоматериала, как недостаточная пластичность и низкая тромборезистентность в венозном кровотоке являются мощными факторами, провоцирующими тромбообразование. Помимо этого, сосудистые биопротезы, консервированные глутаровым альдегидом, в значительной степени подвержены образованию аневризм [4, 12, 17].

В качестве венозного клапана предложено использовать децеллюляризированные венозные аллогraftы, дополнительно модифицированные гепарином и фактором роста фибробластов, либо эпидермальным фактором роста, либо их аналогами. Дополнительная модификация придает иммунологически инертной децеллюляризированной биоткани утраченную в процессе обработки тромборезистентность [16].

Сегодня искусственные протезы из синтетических материалов широко используются в сосудистой хирургии. Преимущества синтетических протезов – неограниченное количество, длительный срок службы, простые условия хранения и стерилизации [3, 7].

В последние годы все большую популярность приобретают эндоваскулярные методы лечения. Предложена модель эндоваскулярного протеза для замены клапана кровеносной системы человека (клапана магистральных вен). Протез представляет собой гибкую полую цилиндрическую трубу из нитинола с входной цилиндрической частью и выходной в виде двух смыкающихся или трех, примыкающих друг к другу, гибких полимерных лепестков. Вся конструкция покрывается силиконом для уменьшения пористости, улучшения смыкания створчатой части и повышения гемосовместимости. Силикон не оказывает негативного воздействия на компоненты крови и не активизирует свертывающую систему. Недостаток предложенной модели состоит в том, что выходная часть клапана может открываться только путем отгибания лепестков по ходу тока крови, это создает дополнительные потери и турбулентные завихрения от выступающих лепестков [4, 9].

Известен способ лечения хронической венозной недостаточности, сопровождающейся поражением клапанов перфорантных вен, путем их эндоскопической диссекции. Однако при наличии трофических язв использование данного способа сопряжено с длительными сроками лечения. Указанный недостаток устраняется одновременной перфорацией расположенного в проекции трофической язвы участка кости [9, 14, 18].

Интравазальные способы коррекции наиболее перспективны в современной флебологии, так как позволяют устранить анатомические дефекты и аномалии строения клапанов или заместить функционально неполноценный клапан путем трансплантации или транспозиции. Применение этих способов ограничено трудностями диагностики анатомического состояния клапанов, необходимостью использования оптического увеличения, высокой квалификации хирурга. Разработка методов диагностики состояния клапанных структур для широкого внедрения интравазальных способов коррекции клапанов, по нашему мнению, позволит добиться более эффективных результатов оперативного лечения варикозной болезни.

References

1. Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A., Shekoyan A.O. Diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency in women // *Problems of Women Health*. 2009. Vol. 4, No. 1. P. 64–67.
2. Zhukov B.N., Katorkin S.E., Kostyaev V.E. The experience of restorative treatment and medical rehabilitation of patients with diseases of the lower limbs // *Journal of Venous Disorders*. 2009. No. 3. P. 26–32.
3. Ignatyev I.M., Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V. Intravascular method of the episoplasty in varicose vein disease // *Journal of Venous Disorders*. 2010. Vol. 4, No. 1. P. 15–20.
4. Makarova N.P., Ermolaev V.L., Khmelniker S.M. Historical sketch of phlebology on the middle Urals // *Journal of Venous Disorders*. 2013. Vol. 7, No. 1. P. 72–76.
5. Mikhnevich V.B., Yanushko V.A., Turlyuk D.V. Current trends in the treatment of chronic venous insufficiency // *Cardiology in Belarus*. 2014. No. 1. P. 128–138.
6. Naumenko E.V., Matveev S.V. The results of complex regenerative treatment of patients with varicose veins of the lower extremities // *J. Rest. Med. Rehab*. 2010. No. 6. P. 63–64.
7. Savelyev V.S., Kirienko A.I. Flebological problems in clinical practice // *Journal of Venous Disorders*. 2007. No. 1. P. 5–7.
8. Stegnyy K.V., Fefelov E.A., Cherkashin A.Ya. [et al.]. The clinical efficacy with the economic parallels of the surgical treatment of decompensated forms of venous insufficiency of the lower limbs // *Pacific Medical Journal*. 2013. No. 3. P. 49–52.
9. Sushkov S.A. Deep veins valve insufficiency in varicose vein disease // *Novosti Khirurgii*. 2010. Vol. 18, No. 4. P. 119–134.
10. Toguleva A.G., Nasonova M.V., Kudryavtseva A.Yu. The problem of the prosthesis choice for surgical correction of valve insufficiency of the deep veins // *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2012. No. 2. P. 67–72.
11. Chernukha L.M., Guch A.A., Bobrova A.O. The problem of varicose vein disease of the lower limbs today. The most debatable questions // *Surgery of Ukraine*. 2010. No. 1. P. 42–49.
12. Bunke N., Brown K., Bergan J.J. Foam sclerotherapy: techniques and uses // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2009. Vol. 21, No. 2. P. 91–93.
13. Carr S.C. Update on venous procedures performed in the office setting // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2009. Vol. 21, No. 1. P. 21–26.
14. Leopardi D., Hoggan B.L., Fitridge R.A. [et al.]. Systematic review of treatments for varicose veins // *Ann. Vasc. Surg.* 2009. Vol. 23, No. 2. P. 264–276.
15. Nael R., Rathbun S. Treatment of varicose veins. *Curr. Treat. Options // Cardiovasc. Med*. 2009. Vol. 11, No. 2. P. 91–103.
16. Min R.J., Khilnani N.M. Cutaneous thermal injury after endovenous laser ablation of the great saphenous vein // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005. Vol. 16, No. 4. P. 564–565.
17. Pittaluga P., Chastane S., Rea B., Barbe R. Classification of saphenous refluxes: implications for treatment // *Phlebology*. 2008. Vol. 23, No. 1. P. 2–9.
18. Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C. Treatment of chronic venous insufficiency // *Cardiovasc Med*. 2007. Vol. 9, No. 2. P. 115–126.
19. Shepherd A.C. Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins // *Br. J. Surg.* 2010. Vol. 97, No. 6. P. 810–818.
20. Timperman P.E. Prospective evaluation of higher energy great saphenous vein endovenous laser treatment // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005. Vol. 16. P. 791–794.

Поступила в редакцию 17.11.2016.

ON THE QUESTION OF THE VENOUS VALVES CORRECTION IN CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF THE LOWER LIMB

V.G. Rapovka, A.A. Levitskii, O.A. Sobolevskaia
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. The review of correction methods of chronic venous insufficiency of the lower limb. The most common surgery for this disease is the extravascular correction. However, in modern vascular surgery preferred the intravascular methods of correction valves of the lower limb, which include valvuloplasty, transposition and transplantation of valves and flaps as well as the creation of artificial venous valves. Performing these operations abnormal venous blood flow is reduced by 98%. However, intravascular techniques require adequate diagnostic equipment, the use of a surgical microscope, the use of objective methods of diagnosing anatomical and functional condition of the valve bodies, and the high qualification of a surgeon.

Keywords: varicose vein disease, vein grafts, vein allografts, intravascular methods of correction.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 24–26.

УДК 616.718.41-002.4

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.27-35

Аваскулярный некроз головки бедренной кости

Р.Н. Мустафин¹, Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

¹ Башкирский государственный университет (450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32),

² Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71)

Аваскулярный некроз головки бедренной кости – мультифакториальное заболевание с прогрессирующим развитием тяжелого вторичного коксартроза. Различают вторичный и идиопатический остеонекроз. Патогенез болезни связан с местным нарушением кровообращения, коагулопатиями и ослаблением регенерации костной ткани. Гистологически пораженная кость характеризуется образованием пустых лакун с васкуляризированной фиброзной тканью вокруг, в субхондральной зоне и зоне некроза возрастает активность остеокластов, в то время как в зоне склероза усиливается активность остеобластов. Среди лабораторных показателей определяется значительное повышение уровней ингибитора-1 активатора плазминогена, фактора Виллебранда, ингибитора-1 активатора плазминогена, С-реактивного белка, интерлейкина-33, снижение уровней грелина, остеопротегерина, перекрестно-связанного N-концевого телопептида, С-концевого пептида проколлагена-1, фактора некроза опухоли- α , miR-17-5p. При генетических исследованиях выявляются мутации в гене *COL2A1* и протромбина, ассоциации полиморфных локусов в генах фактора V Лейдена, метилентетрагидрофолатредуктазы, тканеспецифического активатора плазминогена, ингибитора-1 активатора плазминогена. Лечение включает оперативные вмешательства и коррекцию цитоактивности. Имеются данные о способности бисфосфонатов предотвращать коллапс головки бедра.

Ключевые слова: остеонекроз, патогенез, клиника, диагностика.

Этиология и патогенез

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (avascular necrosis of the femoral head – AVN), аваскулярный некроз (МКБ-10) – мультифакториальное заболевание преимущественно людей молодого возраста, приводящее к развитию вторичного тяжелого остеоартроза тазобедренных суставов с последующей инвалидизацией пораженных [32]. AVN у взрослых как самостоятельное страдание впервые описано Е. Bergman (1927) и Е. Freund (1939). Вначале его сравнивали с болезнью Пертеса у детей, предлагая для взрослых пользоваться тем же термином, но у детей, в отличие от взрослых, болезнь часто заканчивается восстановлением костной ткани.

AVN обычно развивается в возрасте 35–55 лет (средний возраст 38 лет). Данных о распространенности заболевания в общей популяции не представлено. Однако отмечено, что в США каждый год диагностируется от 10 000 до 50 000 новых случаев AVN [4, 6, 32, 38]. Только у 20 % больных данная патология регистрируется в возрасте старше 50 лет [3]. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1, у половины больных наблюдается двустороннее поражение. Приблизительно 5–18 % операций по эндопротезированию тазобедренного сустава выполняются по поводу первичного AVN [3, 4, 16].

Различают два типа остеонекротического процесса: медуллярный и решетчато-кортикальный (с вовлечением сустава). Медуллярный остеонекроз развивается при нарушении кровоснабжения костномозгового канала, в результате чего гибнут клетки трабекулярной кости. Решетчато-кортикальный с вовлечением сустава – более тяжелый некроз: сосудистые нарушения обычно фиксируются в проксимальном отделе бедра, гибнет как трабекулярная, так и субхондральная кость (рис. 1), и данная область не способна кальцифицироваться как при медуллярном типе некроза [19].

AVN – следствие нарушения кровотока и некроза элементов костного мозга головки бедренной кости. Главные среди факторов риска здесь – длительное использование стероидов, аутоиммунные заболевания (в т.ч. системная красная волчанка), алкоголизм, курение, травмы и оперативные вмешательства на суставе. Также имеются данные о влиянии коагулопатий (тромбофилии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), панкреатита, ионизирующей радиации, серповидноклеточной анемии, гиперлипидемии, синдрома жировой эмболии, дисплазии тазобедренных суставов, химиотерапии и/или облучения, трансплантации органов, хронических заболеваний печени и метаболических заболеваний костной ткани. Однако во многих случаях, по свидетельству разных авторов, в 40–50 % случаев AVN описывается как идиопатический [2, 16, 35]. Согласно последним данным, среди причин идиопатического AVN большое значение придается нарушениям свертывания крови, в частности, тромбофилии, которая у данных больных

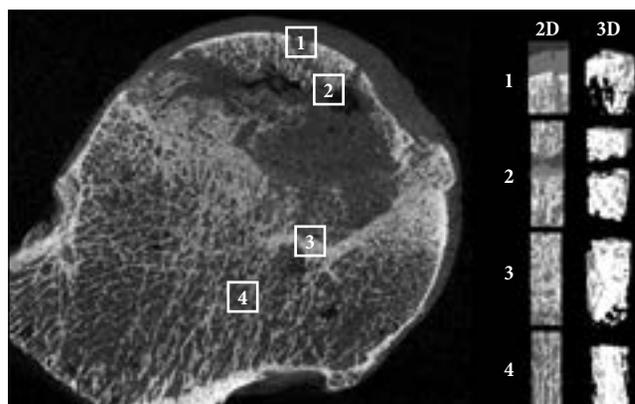


Рис. 1. Гистологическая картина AVN с двух- и трехмерными графическими изображениями различных зон:

1 – субхондральный участок; 2 – зона некроза; 3 – зона склероза; 4 – нормальная кость [39].

Мустафин Рустам Наилевич – аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины БашГУ; e-mail: ruij79@mail.ru

встречается в несколько раз чаще, чем в популяции [10]. Есть основания считать, что AVN может быть результатом генетических аномалий. По другой гипотезе гибель клеток происходит как в результате повышения внутрикостного давления в головке бедренной кости, ведущего к ухудшению кровоснабжения, так и механизма, подобного компартмент-синдрому [12].

По последним данным, приблизительно у 40 % больных, длительно получающих кортикостероиды, развивается AVN [45]. Стероид-индуцированный остеонекроз представляет особую группу в свете экспериментальных подходов в разработке методов лечения. Помимо того, что применение глюкокортикоидов является одним из этиологических факторов AVN, следует отметить, что стероиды действуют на остециты и напрямую, стимулируя их апоптоз. Предполагается, что стероидная терапия нарушает кровообращение в головке бедра, вызывая ишемию тканей. Также она индуцирует гипертрофию адипоцитов костного мозга, что повышает внутрикостное давление [4].

С целью выявления биомаркеров стероид-индуцированного AVN было проведено сравнительное исследование экспрессии отдельных белков сыворотки крови у больных остеонекрозом [7]. Обнаружено значительное снижение экспрессии С3- и С4-компонентов комплемента, интер- α -трипсин-ингибитора тяжелого звена Н4 и α_2 -макроглобулина у пациентов с остеонекрозом. Данные белки активно вовлечены в процессы внутрисосудистой коагуляции, апоптоза и окислительно-восстановительные реакции. Кроме того, исходя из того, что AVN – мультифакториальное заболевание, необходимо учитывать и факторы, предрасполагающие к его возникновению. Так, в эксперименте на крысах L. Tian et al. [34] определили связь болезни с активацией остеокластов через сигнальные пути толл-подобных рецепторов (toll-like receptors – TLR) 4-го типа. Геном мышей на 90 % сходен с геномом человека, в связи с чем авторы сочли возможным предположить сходные патогенетические характеристики остеонекроза. По последним данным, стимуляция TLR вовлечена в патогенез воспалительных и аутоиммунных заболеваний. При использовании глюкокортикоидов для их лечения противовоспалительная активность реализуется через подавление ядерного фактора κ B, что, в свою очередь, способствует AVN. Воздействие на TLR7 или TLR9 и интерферона способствует возникновению системных аутоиммунных заболеваний. Ядерный фактор κ B и регуляторный фактор 7 интерферона – сигнальные транскрипционные факторы, реализующие провоспалительный ответ посредством влияния на TLR7 или TLR9. В экспериментах на крысах воздействие на TLR7 или TLR9 в комбинации с глюкокортикоидами или ядерным фактором κ B и регуляторного фактором-7 интерферона способствовало AVN после стероидной терапии [30]. В данном исследовании было показано, что врожденные иммунные сигналы через TLR лежат в основе патогенеза развития аваскулярного остеонекроза.

Предполагается, что нарушенная дифференциация мезенхимальных клеток может быть потенциальным механизмом рассматриваемой патологии. Оклюзия артерий считается главным предрасполагающим к AVN фактором. Здесь выделяют два основных механизма – тромбоз и эмболию. Артериальный тромбоз может развиваться двумя путями, действующими синергично: первичное повреждение стенки артерии и первичная патология коагуляции. Некоторые авторы описывали тромбоз, вызванный атеросклерозом или другими болезнями сосудов, а также наследственной или приобретенной тромбофилией. Среди механизмов эмболических поражений называли нарушения метаболизма липидов при сниженной липолитической активности ферментов. Циркулирующие липиды аккумулируются в печени, приводя к ее жировой дегенерации и формированию жировых кист. Разрыв таких кист или спонтанная диффузия капелек жира, проходящих через легочный фильтр, могут обуславливать жировую эмболию. Субхондральные отделы головки бедренной кости – зона локализации жировых эмболов как в связи с небольшим диаметром, так и терминальным строением артериальных сосудов. Внутрикостные жировые эмболы вызывают стаз путем механической окклюзии, а также повреждения эндотелия продуктами гидролиза свободных жирных кислот. Другой вариант патогенеза – внешняя компрессия капилляров гипертрофированным костномозговым жиром и клетками при повышенном внутримозговом давлении и нарушениях кровообращения [19].

Кровоснабжение головки бедренной кости обеспечивается базицервикальным экстракапсулярным суставным сосудистым кольцом и восходящей ветвью медиальной огибающей артерией бедра, а также мелкими дополнительными артериальными притоками нижних и верхних ягодичных артерий круглой связки [16]. В любом случае основная причина некроза – острая ишемия, вызванная острым нарушением кровообращения, как артериального, так и венозного, в головке бедренной кости. По мнению некоторых исследователей, причиной таких нарушений служат особенности кровоснабжения данной области (в виде «закрытого отсека»). Так, описано развитие AVN после стентирования бедренной артерии при атеросклеротической облитерации [33].

Помимо сосудистого фактора большое значение в патогенезе AVN придается нарушениям репаративной регенерации костной ткани. Считается, что повреждение структуры и снижение механических свойств кости происходит при начинающихся репаративных процессах. Для образования новой кости с эффективными механическими свойствами необходимо три месяца, однако для разрушения структуры трабекул остеокластам достаточно три недели. Таким образом, репаративные процессы становятся нерезультативными, и коллапс головки бедра происходит при механической нагрузке (рис. 3) [38].

Несмотря на терминологию названия заболевания в русскоязычной литературе, подчеркивающую асептическую природу патологии, в англоязычных источниках применяется термин «остеонекроз». Более того, в литературе не представлено данных, убедительно доказывающих отсутствие роли бактериальных или вирусных агентов в развитии заболевания. В исследованиях R.F. Wideman и R.D. Prysby [43] проведена прямая аналогия между бактериальным остеомиелитическим хондронекрозом головки бедра у бройлерных цыплят и аваскулярным некрозом у человека. Бактериальный хондронекроз цыплят инициируется микротравмой хондроцитов проксимального отдела бедренной кости с последующей гематогенной колонизацией оппортунистическими бактериями. Факторами, влияющими на размножение бактерий, называют иммуносупрессию, вызванную стрессом, и воздействие дексаметазона, которые повышают заболеваемость бактериальным хондронекрозом среди бройлеров. Интересно отметить, что тазобедренный сустав человека при костном туберкулезе поражается в 40 % случаев. Обычно микобактерии проникают в сустав гематогенным путем из первичного очага. Рентгенологическая картина туберкулеза, характеризующаяся тяжелым периартикулярным остеопорозом, локализованным по окружности очагов костного некроза, и сужением суставной щели, напоминает таковую при AVN. В связи с этим, в тропических регионах туберкулезный коксит иногда принимают за прогрессирующие стадии аваскулярного некроза [36].

Клинические признаки

Симптомы AVN головки бедренной кости весьма разнообразны в зависимости от стадии болезни. В начальных этапах могут отмечаться незначительные приступы боли без видимой причины, особенно при внутренней ротации бедра, часто с сохранением нормального объема движений. При прогрессировании страдания дискомфорт может перейти во внезапные приступы тяжелой боли, которые могут быть сигналом коллапса или перелома головки бедра. Дальнейшее развитие болезни обычно определяется усиливающимися механическими симптомами, включающими уменьшением объема и болезненность движений, симптомом Тренделенбурга, крепитацией и нестабильностью головки бедра [12].

Клинически AVN характеризуется симптомами, схожими с проявлениями коксартроза:

1. Боли в паховой области, распространяющиеся по передней и боковой поверхностям бедра с иррадиацией в коленный сустав. Они усиливаются при нагрузке, иррадируют в область поясницы, не проходят в покое и ночью.
2. Ограничение движений в пораженном суставе.
3. Хромота на больную ногу.
4. Быстрое развитие гипотрофии мышц бедра на стороне поражения.
5. Укорочение бедра.

Согласно Association Research Circulation Osseous [16], выделяют четыре стадии заболевания:

I стадия – отсутствуют изменения на рентгенограмме.
II стадия – демаркационный склероз головки бедренной кости без коллапса.

III стадия – коллапс головки бедренной кости (ША – менее 3 мм, ШВ – более 3 мм).

IV стадия – дегенеративные изменения.

В России наибольшим признанием пользуется характеристика AVN по пяти стадиям:

I стадия – рентгенологических признаков нет, гистологически – некроз губчатого вещества головки и костного мозга, клинически – боли и ограничение движений в суставе, мышечная гипотрофия.

II стадия – импрессионный перелом: множество микроскопических переломов на фоне некроза костной ткани. Рентгенологически головка бедренной кости гомогенно затемнена, высота ее снижена, нет структурного рисунка, поверхность головки местами в виде уплотненных фасеток, суставная щель расширена. При магнитно-резонансной томографии определяется некротический дефект.

III стадия – секвестрация. Головка уплощается и состоит из отдельных бесструктурных изолированных фрагментов разной формы и величины, шейка бедренной кости укорачивается и утолщается, суставная щель расширяется в большей степени.

IV стадия – репарации. Происходит восстановление губчатого вещества головки. На рентгенограмме секвестроподобных участков не видно, обрисовывается тень головки, округлые кистовидные просветления.

V стадия – вторичного деформирующего артроза. Начинает проследиваться костная структура головки бедренной кости, форма ее значительно изменена, конгруэнтность суставных поверхностей нарушена.

Интересно, что коллапс головки бедренной кости, согласно последним данным, происходит за относительно короткий промежуток времени – 5 месяцев [33].

Диагностика

Для исследования кровообращения в головке бедренной кости используются лазерная доплеровская флоуметрия и микросенсорные преобразователи внутрикостного давления [25]. Большое значение имеет гистологическое исследование образцов костной ткани, взятых во время эндопротезирования пораженного сустава. Гистологическое исследование позволяет диагностировать болезнь, дифференцировать ее с другими патологиями и определить пути развития процесса.

При прогрессировании остеонекроза структура кости значительно изменяется. В субхондральной зоне и зоне некроза возрастает активность остеокластов, в то время как в зоне склероза усиливается активность остеобластов. При иммуногистохимическом исследовании образцов кости обнаружено, что субхондральная и некротическая зоны позитивны по активатору рецептора ядерного фактора κ B и его

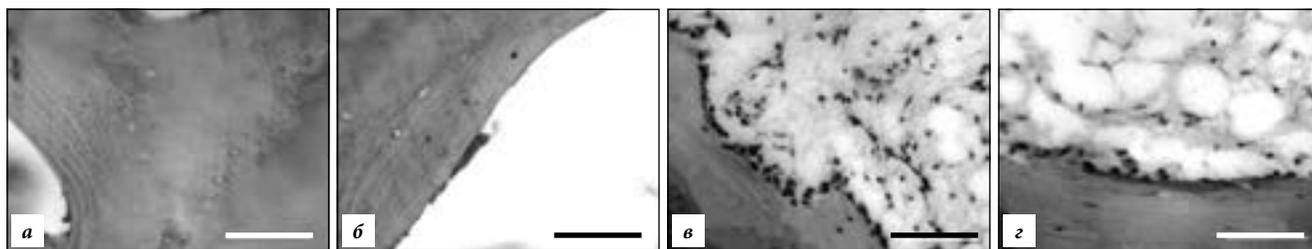


Рис. 2. Гистохимия AVN – остеобласты [39]:

а – субхондральная кость, б – зона некроза, в – зона склероза, з – здоровая кость; окрашивание алкалин-фосфатазой, масштаб 100 мкм.

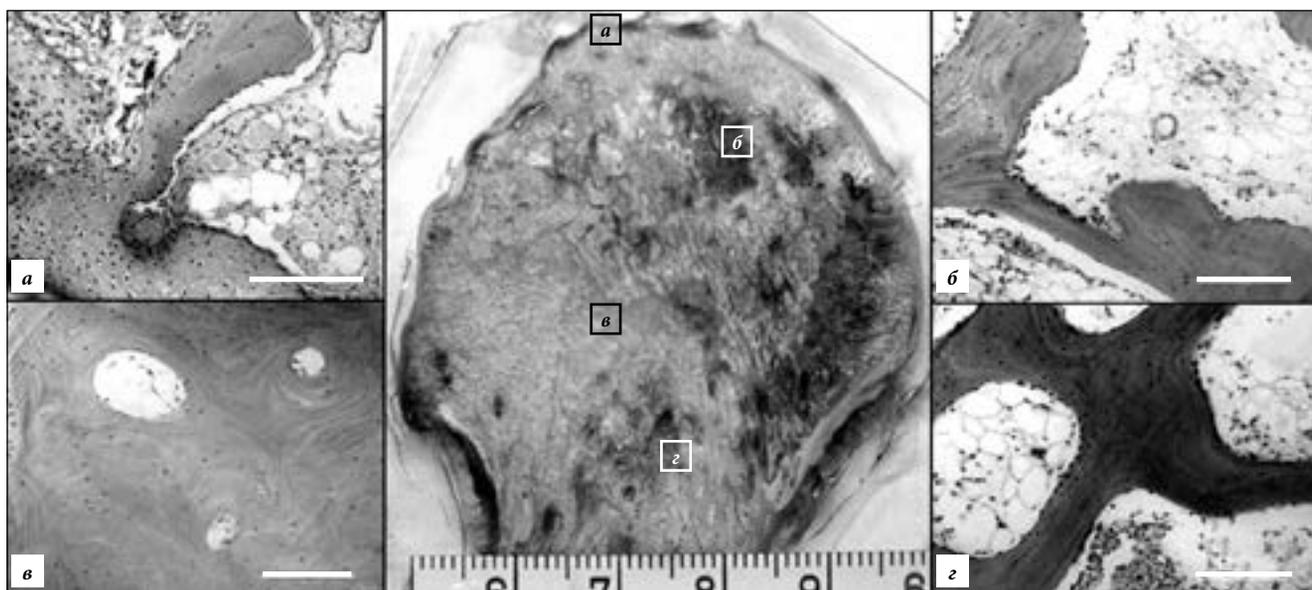


Рис. 3. Гистохимия AVN – остеокласты [39]:

остеокласты в субхондральной кости (а) и некротической зоне (б), снижение их числа в зоне склероза (в) и здоровой кости (з); окрашивание фосфатазой тартрат-резистентной кислоты, масштаб 200 мкм.

лиганду, склеротическая зона – по морфогенетическим протеинам кости 2 и 7, *runt*-связанному транскрипционному фактору-2 и остеопротегерину. Остеобласты (позитивные по алкалин-фосфатазе) определяются вокруг трабекул в зоне склероза со сниженным их количеством в субхондральной и некротической зонах (рис. 2). Остеокласты (позитивные по фосфатазе тартрат-резистентной кислоты) выявляются вокруг трабекул субхондральной и некротической областей со сниженным их количеством в склеротической зоне (рис. 3). При микроскопии остеонекроз характеризуется образованием пустых лакун с сосудистой фиброзной тканью вокруг в сочетании с прилегающей к ней костной тканью [15]. При большем увеличении под микроскопом можно увидеть очаги вновь образующейся костной ткани рядом с пустыми лакунами (рис. 4).

В большинстве случаев при AVN лабораторные показатели, такие как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, остаются нормальными [16]. Однако при сравнительном исследовании пациентов с нетравматическим AVN и здоровых выявляются значительные отклонения в концентрации факторов свертывания в плазме крови. Так, у больных определено значительное снижение уровня грелина, повышение уровней фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 и С-реактивного белка, что

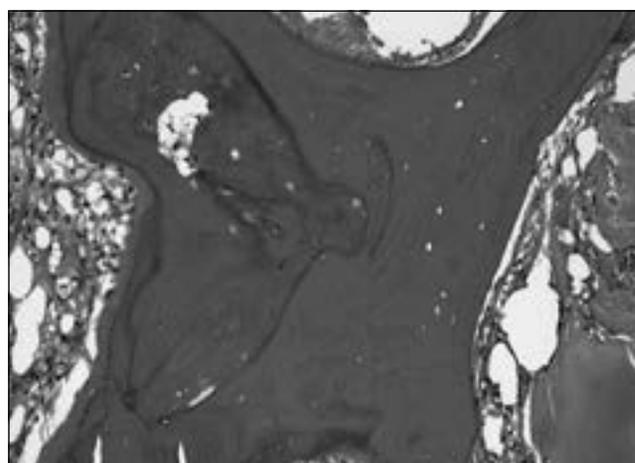


Рис. 4. AVN головки бедренной кости [33]:

образование новой костной ткани вокруг пустых лакун; окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

говорит об их вовлечении в патогенез страдания [20]. В качестве диагностического маркера развития AVN предложен интерлейкин-33. При исследовании 125 наблюдений было обнаружено значительное повышение его содержания в плазме крови (до 174,33 пг/мл) в сравнении с нормой (90,5 пг/мл) независимо от причины остеонекроза [48]. Предлагаются и другие комплексные биомаркеры для ранней диагностики AVN (табл. 1).

Таблица 1
Изменение лабораторных показателей при AVN [11]

Показатель	Характер изменения
Грелин	Снижение
Фактор Виллебранда	Повышение
Ингибитор-1 активатора плазминогена	Повышение
С-реактивный белок	Повышение
Интерлейкин-33	Повышение
Остеопротегерин	Снижение
Рецептор активатора лиганда ядерного фактора κВ	Снижение
Перекрестно-связанный N-концевой телопептид	Снижение
С-концевой пептид проколлагена-I	Снижение
Фактор некроза опухоли-α	Снижение
Ингибитор-1 активатора плазминогена	Значительное повышение

Обнаружено, что с развитием остеонекроза ассоциировано нарушение остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток [13]. Данный факт доказан на практике как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях эффективностью препаратов, корректирующих дифференцировку данных клеток, а также эффективностью терапии стволовыми клетками. Генетические исследования могут не только подтверждать обоснованность терапии, но и служить способом нахождения новых, более эффективных методов ранней диагностики и превентивного лечения остеонекроза. В данном отношении исследование ассоциаций генетических маркеров с AVN весьма перспективно.

Генетика аваскулярного некроза

Факт, что AVN иногда наблюдается у близнецов и в поколениях семей, подтверждает значение в развитии болезни генетических факторов [17]. Хотя большинство случаев AVN бывают спорадическими, описаны три семьи с аутосомно-доминантным типом наследования болезни. Картирован кандидатный ген аутосомно-доминантного AVN в области 15-сМ между локусами D12S1663 и D12S1632 на хромосоме 12q13 [6]. У членов двух семей с аутосомно-доминантным наследованием AVN идентифицирована G>A транзиция в экзоне 50 гена *COL2A1*. Данная транзиция вызывает замену глицина на серин в кодоне 1170 GXU повтора в гене коллагена II типа. В третьей семье транзиция G>A в экзоне 33 гена вызвала замену глицина на серин в кодоне 717. У больных со спорадическими случаями AVN мутаций в гене *COL2A1* не обнаружено [22]. Выявлена гетерозиготная транзиция C>T в экзоне 51 (с4148C>T), ведущая к замене треонина на метионин в гене *COL2A1* у больного с билатеральным AVN [14]. Интересно, что мутации в этом гене обнаружены также у больных с семейными случаями болезни Пертеса [27].

У пациентов с идеопатическим аваскулярным некрозом выявлена более высокая распространенность тромбофилии, обусловленной дефицитом S-протеина

(в 25 раз выше в сравнении с общей популяцией и в 5 раз – со вторичным остеонекрозом) и дефицитом С-протеина (в 40 раз выше в сравнении с общей популяцией и в 2 раза – со вторичным остеонекрозом) [10]. Обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфных локусов в гене фактора V Лейдена с развитием AVN среди европейцев и китайцев. Значительные различия определены по шести локусам: rs9332595, rs6020, rs9332647, rs3766110, rs10919186, rs12040141. При этом у 87,6% больных выделен аномальный коагуляционный профиль, включающий гиперфибриногемию, усиленную деградацию продуктов фибриногена, повышенный уровень D-димера, аномалии S-белка и C-белка и снижение уровня антитромбина-III. Полиморфизм rs6020 G>A был найден у 88,9% пациентов, у них же определен более высокий риск аномалий коагуляции. Предполагается, что в ответ на такие факторы риска, как алкоголь и стероиды, у пациентов с данными однонуклеотидными полиморфными локусами (в особенности, rs6020) могут развиваться аномалии коагуляции и, как следствие, тромбоэмболии сосудов головки бедра [31].

В работе X. Chang et al. [5] были суммированы результаты ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов в гене фактора V Лейдена с AVN в различных популяциях, и вычислены общие генетические факторы риска. Определено, что этот фактор играет важную роль в развитии заболевания среди европейцев. Распространенная мутация фактора V Лейдена G1691A ведет к изменению в белке Arg506Gln. В результате инактивируется один из сайтов фактора, что обуславливает тромбофилию с развитием внутрисосудистого свертывания. Согласно метаанализу, у людей с мутацией в гене фактора V Лейдена риск развития аваскулярного некроза в 4 раза выше в группах, не несущих данной мутации. В исследованиях же J. Gagala et al. [9] и F.L. Garcia et al. [10] мутации в генах фактора V и протромбина выявлены не были (возможной причиной подобных результатов стала малая выборка). В работе Glueck (2008) мутация G1691A в этом гене найдена у 2,8% больных. Zalavras (2004) описал высокую частоту мутации как при идеопатическом, так и при вторичном AVN в популяции европейцев. Bjorkman (2004) мутации в генах фактора V и протромбина нашел у 17% больных остеонекрозом (13% в контрольной группе), при этом у больных идеопатическим AVN – в 29% случаев. Zalavras (2004) описал более высокую частоту мутаций в гене протромбина (8,7%) в сравнении с контрольной группой (2,6%) [9].

Glueck (2008) также указал на статистически значимое различие частот генотипов полиморфных локусов C677T в гене *MTHFR* у пациентов с AVN. *MTHFR* – ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы – фермента, играющего роль в реметилировании гомоцистеина. Гомоцистеин вызывает повреждение эндотелия сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток и повышение коагуляционной активности сосудистой стенки. Zalavras (2004) нашел статистически большее число гомозиготных генотипов 677TT (в особенности при

идеопатическом AVN) по гену *MTHFR*, чем в контроле. Chang (2008) подтвердил роль полиморфизма C677T в патогенезе AVN в корейской популяции [9].

Тканеспецифический активатор плазминогена – важный компонент фибринолитической системы, который переводит плазминоген в активный плазмин в присутствии фибрина. Плазмин разрушает фибриновый сгусток, превращая его в растворимый продукт дегенерации фибрина. Анализ гена этого активатора выявил распространенный полиморфизм Alu инсерции/делеции в интроне 8. Продемонстрирована строгая корреляция между генотипом и скоростью высвобождения тканеспецифического активатора плазминогена. У индивидов с DD генотипом выявлено сниженное нестимулированное высвобождение активатора. Hooper (2000) опубликовал данные о высокой частоте DD генотипа у афроамериканских пациентов с венозной тромбозом. В исследованиях Gagala (2013) выявлена значительно более высокая частота D аллеля и DD гомозигот в группе лиц с AVN [9].

При исследовании 94 пациентов с AVN и 106 здоровых людей была определена ассоциация полиморфизма rs662 в гене *PON-1* с риском развития стероид-индуцированного остеонекроза в популяции китайцев. *PON-1* – ген из мультигенного семейства, как минимум, из трех членов (*PON-1*, *PON-2* и *PON-3*), картированных на 7-й хромосоме с локализацией 7q21.3–22. Ген кодирует фермент параоксоназу, вовлеченную в метаболизм липидов. Генетический полиморфизм здесь ассоциирован с гиперлипидемией [41].

МикроРНК – мелкие некодирующие молекулы РНК, которые потенциально регулируют тысячи генов, – играют важную роль в патогенезе ортопедических заболеваний. Предполагается, что 30% генома человека регулируются этими молекулами [13]. В исследованиях X. Wang et al. [40] выявлена аномальная экспрессия микроРНК в сыворотке крови больных AVN. Исследование проводилось на троих пациентах, принимавших кортикостероиды по поводу системной красной волчанки. Был определен повышенный уровень экспрессии по пятнадцати и пониженный – по двенадцати микроРНК. Данная работа открывает новые перспективы в рассмотрении как патогенеза болезни, так и в использовании микроРНК в качестве потенциальных диагностических маркеров. J. Jia et al. [13] описали значительное снижение уровня микроРНК miR-17-5p, которая вовлечена в процессы пролиферации и инвазии опухолевых клеток, у больных с AVN.

Ингибитор-1 активатора плазминогена – важнейший регулятор баланса между системами коагуляции и фибринолиза. Уровень экспрессии этого белка значительно повышен у больных с идеопатическим AVN. Среди жителей США частота генотипа 4G/4G при AVN составила 41% (20% в здоровом контроле). В Швеции у больных AVN также чаще встречался 4G/4G генотип, в корейской популяции обнаружена ассоциация G-аллеля rs1799889, A-аллеля rs2227631 и C-аллеля rs11178 с повышенным риском развития AVN. Выявлена ассоциация полиморфизма rs2227631 в гене ингибитора-1

Таблица 2

Панель генетических маркеров AVN (по данным литературы)

Ген	Маркер
<i>FVL</i> – ген фактора V Лейдена	G1691A, rs9332595, rs6020, rs9332647, rs3766110, rs10919186, rs12040141
Ген протромбина	G20210
<i>MTHFR</i> – ген 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы	C677T
<i>TPA</i> – ген тканеспецифического активатора плазминогена	Alu-I/D в интроне 8
<i>COL2A1</i> – ген коллагена II типа A1	G>A транзигция в экзонах 33 и/или 50
<i>PON-1</i> – ген параоксоназы	rs662
<i>PAI-1</i> – ген ингибитора-1 активатора плазминогена	rs1799889, rs2227631, rs11178

активатора плазминогена с риском развития стероид-индуцированного AVN в большой выборке жителей Китая. Предполагается, что полиморфизм этого гена может играть важную роль в развитии болезни [45].

В экспериментальных исследованиях на кроликах с двусторонним стероид-индуцированным остеонекрозом головок бедренных костей показана значительно более низкая экспрессия белка костного морфогенеза и более высокая экспрессия рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-γ, в сравнении с нормальными животными [37]. В работе, выполненной на крысах с AVN, индуцированном глюкокортикоидами, выявлены репрезентативные функциональные кластеры генов α2-макроглобулина, коллагена II типа α1, ингибитора-1 активности меланомы, ассоциированных с ответом на стероиды, апоптозом, морфогенезом кровеносных сосудов, васкуляризацией, коагуляцией, клеточным ростом, пролиферацией и дифференцировкой [17] (табл. 2).

Лечение

AVN головки бедренной кости – заболевание прогрессирующее, быстро приводящее к дисфункции тазобедренного сустава и инвалидизации пациентов, поэтому разработка эффективных методов лечения данной патологии – актуальная проблема современной ортопедии. Так как в патогенез болезни вовлечены два основных механизма – сосудистый (нарушение кровообращения) и тканевой (патология остецитов, остеобластов и остеокластов), методы лечения направлены на данные звенья. На начальных стадиях остеонекроза делают органосохраняющие процедуры, включающие как оперативное лечение, так и применение различных медикаментозных препаратов и стволовых клеток [38].

Аваскулярный некроз наиболее часто развивается у людей молодого и среднего возраста, относительно активных, и так как тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава не всегда связано с оптимальными результатами, используются различные процедуры для сохранения сустава на ранних стадиях болезни: центральная декомпрессия, чрескожное просверливание, сосудистая и бессосудистая костная

пластика, ротационная остеотомия. Однако оценка успеха данных суставосохраняющих операций весьма вариабельна [19].

Первоначальное лечение на ранних стадиях AVN заключается в разгрузочной терапии – полный покой и разгрузка сустава, что необходимо для предотвращения повреждения сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости, и последующего его коллапса. Однако данная тактика только в 20 % случаев приводит к положительным результатам. В 80 % наблюдений и даже чаще приходится прибегать к хирургическим вмешательствам, включая тотальное эндопротезирование сустава (артропластику) и другие способы. Среди хирургических методик с 1972 г. используется чрезвертельная ротационная остеотомия бедра, суть которой заключается в перемещении некротизированного участка головки бедренной кости в область наименьшей механической нагрузки. Однако в 40 % случаев после ротационной остеотомии наблюдаются осложнения в виде нестабильности [38].

Идеальная хирургическая тактика при AVN заключается в удалении некротизированной ткани с замещением ее жизнеспособной и крепкой костью с последующим восстановлением жизнеспособности головки и предотвращением коллапса суставной поверхности. С этой целью применяется бессосудистая и сосудистая костная трансплантация. Бессосудистую методику используют в состоянии предколлапса и при минимальном постколлапсе с относительно сохраненным суставным хрящем – у 85 % пациентов в послеоперационном периоде удается избавиться от симптомов с минимальным прогрессированием остеоартроза. В качестве трансплантата используют в основном собственную малоберцовую кость [38]. Трансплантация васкуляризированной кости дает прогностически лучшие результаты и позволяет восстановить субхондральную поверхность на более поздних стадиях болезни. Для пересадки применяется, например, васкуляризированный участок малоберцовой кости. Статистически значимые результаты (36 пациентов, послеоперационное наблюдение в течение 10–24 недель) показаны при трансплантации кости на тройном мышечном стебле с использованием портняжной мышцы, мышцы широкой фасции бедра и части средней ягодичной мышцы [28].

Суставосохраняющие техники, такие как внутренняя декомпрессия, бессосудистая или васкуляризированная пересадка кости, различные виды остеотомии бедра наиболее перспективны на ранних стадиях AVN с сохранением структурных взаимосвязей субхондрального слоя. Кроме того, перспективным направлением можно назвать усиление костной регенерации, пересадку остеогенных или ангиогенных клеток-предшественников в комбинации со вспомогательными факторами роста. Наиболее «многообещающие кандидаты» здесь – выделенные у взрослого человека мультipotентные мезенхимальные стволовые клетки [32, 37]. В эксперименте разработана модель трансплантации трансгенных по фактору роста гепатоцитов мезенхимальных стволовых клеток [42].

Осевая декомпрессия – широко распространенная процедура при лечении AVN пациентов молодого возраста. Ее эффект реализуется посредством снижения внутрикостного давления. Однако осевая декомпрессия при остеолизе в основном только устраняет клинические симптомы и почти не влияет на прогрессирование заболевания [21]. В экспериментах на кроликах доказан лучший терапевтический эффект создания отрицательного давления в тканях головки бедренной кости. Эффект связан со стимулированием пролиферации сосудов, усилением кровообращения и остеогенной дифференцировки стромальных клеток костного мозга. Выявлена более высокая экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и морфогенетического костного протеина-2 при использовании отрицательного давления в сравнении с внутренней декомпрессией [46]. Более эффективным оказался способ осевой декомпрессии с замещением костной ткани синтетическими материалами (сульфатом кальция и фосфатом кальция) [44].

Согласно проведенному метаанализу трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга показала лучшую терапевтическую эффективность в сравнении с осевой декомпрессией [21]. По данным Q. Mao et al. [26], введение собственных мононуклеарных клеток костного мозга, обогащенных мезенхимальными стволовыми клетками, в медиальную огибающую артерию бедра с последующей внутриартериальной перфузией в головку бедренной кости продемонстрировало 92,3 % статистически значимых клинических результатов в течение 5 лет после процедуры. Наиболее многообещающими и эффективными оказались комбинированные методики – такие как трансплантация мезенхимальных стромальных клеток, дополненная пересадкой васкуляризированной кости [1]. Менее успешной проявила себя комбинация осевой декомпрессии с инъекциями собственного костного мозга, взятого из гребня подвздошной кости [8].

Однако в большинстве случаев предотвратить прогрессирование болезни не удастся, и основным способом лечения остается тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, в особенности на поздних стадиях остеолизе с коллапсом сустава [16]. Прогноз продолжительности жизни после эндопротезирования связан с возможным развитием такого осложнения, как отек костного мозга бедренной кости. В связи с этим необходимо строго соблюдать технику оперативного лечения и послеоперационного ведения пациентов [23]. В комплексе терапевтических мероприятий также используется гипербарическая оксигенация, демонстрирующая положительные результаты при длительном использовании. Недавние клинические исследования показали, что бисфосфонаты усиливают апоптоз остеокластов и предотвращают коллапс головки бедренной кости [24, 38].

Помимо применяемых в клинической практике методов, хотелось бы остановиться на перспективных экспериментальных методиках. Это прежде всего связано с неудовлетворительными результатами

многих органосохраняющих методик, применяемых в настоящее время. Для разработки наиболее обоснованных способов лечения большим подспорьем служат генетические методы исследования с целью выявления факторов риска остеонекроза как целевой мишени для терапевтического воздействия. За последние годы опубликовано множество статей о применении различных комплексных (Huogu I формула) и монопрепаратов (экстракт *Achiranthes bidentata*) растительного и животного (эритропоэтин) происхождения, влияющих как на ангиогенез, так и на обмен веществ в целом, для предотвращения развития стероид-индуцированного AVN на крысах. Однако до их клинических испытаний рано говорить о каких-либо перспективах. Получены данные о возможности адренокортикотропного гормона предотвращать остеонекроз путем стимуляции остеобластов и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. Последний является ключевым фактором костного ремоделирования, контролирует процессы ангиогенеза и применяется в качестве терапевтического средства для усиления неоваскуляризации. Использование его в эксперименте показало успешные результаты для предотвращения AVN путем стимуляции ангиогенеза и усиления репарации [38].

Заслуживают внимания работы Н. Zheng et al. [47, 48], где показано значительное снижение частоты стероид-индуцированного AVN при использовании гастродина – одного из компонентов травы *Gastrodia elata* В, обладающего антиапоптозным действием. Полученные данные говорят не только о перспективах медикаментозного лечения остеонекроза, но и об особенностях патогенеза болезни, ключевую роль в котором играет усиленный апоптоз остеоцитов [24]. Статистически значимый усиленный апоптоз остеоцитов и остеобластов в области некроза при AVN независимо от этиологии выявлен Е. Mutijima et al. [29]. Исследования проводились на гистологических материалах пациентов, подвергшихся тотальному эндопротезированию сустава.

Среди антагонистов TLR для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний используется ТАК-242 (этил(6R)-6-[N-(2-хлоро-4-фторфенил)сульфамойл] циклогексо-1-ене-1-карбоксилат). Так как роль этих рецепторов в патогенезе стероид-индуцированного AVN доказана, данное вещество может стать препаратом выбора для лечения этой разновидности заболевания [34]. В экспериментах на крысах продемонстрирована эффективность коэнзима Q10 для предотвращения развития стероид-индуцированного AVN (развитие у 20 % в сравнении с контролем без применения коэнзима – 70 %) [18].

В свете того, что среди этиологических факторов AVN важную роль играет патология системы свертывания крови [20], в терапии данного заболевания предполагается использование антикоагулянтов. Например, R. Beckmann et al. [4] в экспериментах на кроликах доказали эффективность эноксапарина для предотвращения стероид-индуцированного остеонекроза. Клинически при лечении пациентов с AVN

эноксапарин предотвращал прогрессирование болезни на 1–2-й стадиях.

References

1. Aoyama T., Fujita Y., Madoba K. [et al.]. Rehabilitation program after mesenchymal stromal cell transplantation augmented by vascularized bone grafts for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2014. pii: S0003-9993(14)01210-6.
2. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A. [et al.]. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2002. Vol. 32. P. 94–124.
3. Babhulkar S. Osteonecrosis of femoral head: Treatment by core decompression and vascular pedicle grafting // Indian J. Orthop. 2009. Vol. 43, No. 1. P. 27–35.
4. Beckmann R., Shaheen H., Kweider N. [et al.]. Enoxaparin Prevents Steroid-Related Avascular Necrosis of the Femoral Head // The Scientific World Journal. 2014. ID 347813. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/347813>.
5. Chang X., Luo Z., Li X. [et al.]. Meta-analysis of factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility // Biomedical reports. 2013. Vol. 1. P. 594–598.
6. Chen W., Liu Y., Lin M. [et al.]. Autosomal dominant avascular necrosis of femoral head in two Taiwanese pedigrees and linkage to chromosome 12q13 // Am. J. Hum. Genet. 2004. Vol. 75. P. 310–317.
7. Chen Y., Zeng C., Zeng H. [et al.]. Comparative serum proteome expression of the steroid-induced femoral head osteonecrosis in adults // Exp. Ther. Med. 2015. Vol. 9, No. 1. P. 77–83.
8. Chotivichit A., Korwutthikulrangsri E., Pornrattanamaneepong C., Achawakulthep C. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis // J. Med. Assoc. Tai. 2014. Vol. 97. P. 139–143.
9. Gagala J., Buraczynska M., Mazurkiewicz T., Ksiązek A. Prevalence of genetic risk factors related with thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with osteonecrosis of the femoral head in Poland // BMC Musculoskeletal Disorders. 2013. Vol. 14. P. 264–271.
10. Garcia F.L., Junior E.L., Picado C.H. Coagulation disorders in patients with femoral head osteonecrosis // Acta Ortop. Bras. 2013. Vol. 21, No. 1. P. 43–45.
11. He T., Wu W., Huang Y. [et al.]. Multiple biomarkers analysis for the early detection of prosthetic aseptic loosening of hip arthroplasty. Int. Orthop. 2013; 37 (6): 1025–1031.
12. Houdek M., Wyles C., Martin J. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives // Stem Cells and Cloning: Advances and Applications. 2014. Vol. 7. P. 65–70.
13. Jia J., Feng X., Xu W. [et al.]. MiR-17-5p modulates osteoblastic differentiation and cell proliferation by targeting SMAD7 in non-traumatic osteonecrosis // Experimental and Molecular Medicine. 2014. Vol. 46. P. e107. doi:10.1038/emm.2014.43.
14. Kannu P., O'Rielly D.D., Hyland J.C., Kokko L.A. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1 // Am. J. Med. Genet. Part A. 2011. Vol. 155A, No. 7. P. 1759–1762.
15. Karasuyama K., Yamamoto T., Motomura G. [et al.]. Osteonecrosis of the femoral head with collapsed medial lesion // Clinical Medical Insights: Case Reports. 2014. Vol. 7. P. 103–106.
16. Kaushik A., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012 // World J. Orthop. 2012. Vol. 3, No. 5. P. 49–57.
17. Kerachian M.A., Cournoyer D., Harvey E. [et al.]. New insights into the pathogenesis of glucocorticoid-induced avascular necrosis: microarray analysis of gene expression in a rat model // Arthritis Research and Therapy. 2010. Vol. 12. P. 124–136.
18. Komurcu E., Oktay M., Kaymaz B. [et al.]. Preventive effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on steroid-induced osteonecrosis in rats // Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2014. Vol. 48, No. 2. P. 217–222.
19. Leo M., Milena F., Ruggiero C. Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head // Indian J. Orthop. 2009. Vol. 43, No.1. P. 17–21.
20. Li C., Shen L., Yang Y., Shuai B. [et al.]. Plasma ghrelin and von Willebrand factor levels in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head // Hip Int. 2014. doi: 10.5301/HIP.2014.12739.

21. Li X., Xu X., Wu W. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells and core decompression in treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. Vol. 7, No. 8. P. 5024–5030.
22. Liu Y., Chen W., Lin Y. [et al.]. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2294–2301.
23. Liu Y., Liu S., Zhou S. A modified porous tantalum implant technology for osteonecrosis of the femoral head: survival and prognostic evaluations of onversion into total hip arthroplasty // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014. Vol. 94, No. 31. P. 2429–2433.
24. Luo R.B., Lin T., Zhong H.M. [et al.]. Evidence for using alendronate to treat adult avascular necrosis of the femoral head: a systematic review // *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 2439–2447.
25. Madhuri V., Dutt V., Samuel K., Gahukamble A. Intra-operative head vascularity assessment: An innovative and simple technique // *Indian J. Orthop.* 2011. Vol. 45, No. 3. P. 231–235.
26. Mao Q., Jin H., Liao F. [et al.]. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study // *Bone.* 2013. Vol. 57, No. 2. P. 509–516.
27. Mazloumi S.M., Erbahimzadeh V.H., Kachooei A.R. Evolution in diagnosis and treatment of Legg-Calve-Perthes disease // *Arch. Bone Joint Surg.* 2014. Vol. 2, No. 2. P. 86–92.
28. Mishra P.K., Gupta A., Gaur S.C. Results of triple muscle (sartorius, tensor fascia latae and part of gluteus medius) pedicle bone grafting in neglected femoral neck fracture in physiologically active patients // *Indian J. Orthop.* 2014. Vol. 48, No. 5. P. 470–475.
29. Mutijima E., De Maertelaer V., Deprez M. [et al.]. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33, No. 12. P. 1791–1795.
30. Okazaki S., Nagoya S., Matsumoto H. [et al.]. Development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head requires toll-like receptor 7 and 9 stimulations and is boosted by repression on nuclear factor kappa B in rats // *Laboratory Investigation.* 2014. Vol. 134. P. 1–8.
31. Peng K.T., Huang K.C., Huang T.W. [et al.]. Single nucleotide polymorphisms other than factor V Leiden are associated with coagulopathy and osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients // *PloS One.* 2014. Vol. 9, No. 8. P. e104461.
32. Rackwitz L., Eden L., Reppenhagen S. [et al.]. Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head // *Stem Cell Research and Therapy.* 2012. Vol. 3. P. 7–16.
33. Shimatani A., Inori F., Yoshida T. [et al.]. Osteonecrosis of femoral head occurred after stent placement of femoral artery // *Case Reports in Orthopedics.* 2014. ID 727949, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/727949>.
34. Tian L., Zhou D.S., Wang K.Z. Association of toll-like receptor 4 signaling pathway with steroid-induced femoral head osteonecrosis in rats // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2014. Vol. 34, No. 5. P. 679–686.
35. Vaidyanathan S., Murugan Y., Paulraj K. An unusual complication in osteonecrosis of femoral head: A case report // *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Orthopedics.* 2013. ID 313289.
36. Venugopal V., Prabhu A., Afshan I. [et al.]. Initial experiences with a new MRI Scoring System for differentiating advanced femoral osteonecrosis from tubercular arthritis // *Orthopedics.* 2014. Vol. 37, No. 11. P. 1014–1020.
37. Wang W., Liu L., Dang X. [et al.]. The effect of core decompression on local expression of BMP-2, PPAR-Y and bone regeneration in the steroid-induced femoral head osteonecrosis // *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012. Vol. 13. P. 142–151.
38. Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8, No. 3. P. 700–706.
39. Wang C., Wang X., Xu X. [et al.]. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the osteonecrotic femoral head // *PLOS One.* 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0096361.
40. Wang X., Qian W., Wu Z. [et al.]. Preliminary screening of differentially expressed circulating microRNAs in patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head // *Mol. Med. Rep.* 2014. Vol. 10, No. 6. P. 3118–3124.
41. Wang Z., Zhang Y., Kong X. [et al.]. Association of a polymorphism in PON-1 gene with steroid-induced osteonecrosis of femoral head in Chinese Han population // *Diagnostic Pathology.* 2013. Vol. 8. P. 186–192.
42. Wen Q., Jin D., Zhou C. [et al.]. HGF-transgenic MSCs can improve the effects of tissue self-repair in a rabbit model of traumatic osteonecrosis of the femoral head // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7, No. 5. P. E37503.
43. Wideman R.F., Prisby R.D. Bone circulatory disturbances in the development of spontaneous bacterial chondronecrosis with osteomyelitis: a translational model for the pathogenesis of femoral head necrosis // *Frontiers in Endocrinology. Bone research.* 2013. Vol. 3. P. 1–14.
44. Yu P.A., Peng K.T., Huang T.W. [et al.]. Injectable synthetic bone graft substitute combined with core decompression in treatment of advanced osteonecrosis of the femoral head: A 5-year follow-up // *Biomed J.* 2014. doi:10.4103/2319-4170.138307.
45. Zhang Y., Wang R., Li S. [et al.]. Genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population // *Diagnostic Pathology.* 2013. Vol. 8. P. 169–176.
46. Zhang Y., Wang X., Yang Z. [et al.]. The therapeutic effect of negative pressure in treating femoral head necrosis in rabbits // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, No. 1. P. e55745.
47. Zheng H., Yang E., Peng H. [et al.]. Gastrodin prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis // *Chin Med J.* 2014. Vol. 127, No. 22. P. 3926–3931.
48. Zheng L., Wang W., Ni J. [et al.]. Plasma interleukin 33 level in patients with osteonecrosis of femoral head: an alarmin for osteonecrosis of the femoral head? // *J. Invest. Med.* 2014. Vol. 62, No. 3. P. 635–637.

Поступила в редакцию 03.02.2016.

AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

R.N. Mustafin¹, E.K. Khusnutdinova^{1,2}

¹ Bashkir State University (32 Zaki Validi St. Ufa 450076 Russian Federation), ² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center (71 Oktyabrya Ave. Ufa 450054 Russian Federation)

Summary. Avascular necrosis of the femoral head is a multifactorial disease with progressive development of severe secondary coxarthrosis. There are two types of necrosis – secondary and idiopathic. The pathogenesis of the disease is associated with the local blood circulation disorders, coagulopathies and violation of bone tissue regeneration. A bone with a histologic lesion is characterized by the formation of empty lacunae with vascularized fibrous tissue around it, and the osteoclast activity increases in the subchondral and necrosis zone, while in the sclerosis zone the osteoblast activity enhance. Among the laboratory parameters determined a significant increase in the levels of inhibitor 1 plasminogen activator, Willebrand factor, inhibitor 1 plasminogen activator, C-reactive protein, interleukin 33, a decrease of the ghrelin and osteoprotegerin levels, cross-linked N-terminal telopeptide, the C-terminal peptide of procollagen 1, tumor necrosis factor α , miR-17-5p. In genetic studies revealed mutations in the gene *COL2A1* and prothrombin, the association of polymorphic loci of genes for factor V Leiden, methylenetetrahydrofolate, tissue-specific plasminogen activator inhibitor 1, plasminogen activator. Treatment includes surgery and correction of the cytological activity. There is evidence for the ability of bisphosphonates to prevent the collapse of the femoral head.

Keywords: osteonecrosis, pathogenesis, clinic, diagnostics.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 27–35.

УДК 616.72-018.3-002-07:612.018

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41

Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе

М.А. Кабалык

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное и социально значимое заболевание опорно-двигательного аппарата, основной проблемой лечения которого является отсутствие диагностических и прогностических маркеров ранних стадий заболевания. Цель этого обзора – анализ данных о биомаркерах деградации субхондральной кости при ОА. Рассматриваются субфенотипические молекулы – холекальциферол и паратиреоидный гормон, а также биологические субстанции, образующиеся остеобластами на разных стадиях костной дифференцировки. Обзор литературы позволяет предположить важное диагностическое значение при ОА целого ряда биологических субстанций, среди которых наибольший интерес представляют остеокальцин, кальцитонин, продукты деградации фибриллярных белков костного и хрящевого матрикса, холекальциферол. Перспективным видится исследование диагностической значимости описанных биологических маркеров, что в значительной степени будет способствовать расширению диагностического и прогностического инструментария и поможет более подробно оценивать неоднородную популяцию больных ОА.

Ключевые слова: остеобласты, коллаген, ремоделирование кости, суставной хрящ.

Остеоартроз (ОА) представляет собой чрезвычайно важную проблему, которая затрагивает сегодня социальную, медицинскую и экономическую сферы жизни. Неутешительные прогнозы, связанные с ростом заболеваемости ОА, обусловлены известными демографическими, общественными и экологическими тенденциями [1]. Переломным моментом и опережающим шагом на пути к победе над этой патологией должна стать новая парадигма диагностики и лечения, ключевым образом отличающаяся от существующей. Нет сомнений, что ключевые стратегии консервативной терапии должны внедряться на самых ранних стадиях заболевания, диагностика которых в настоящее время видится весьма затруднительной [3].

Современная диагностика ОА строится на клиническом обследовании болезненных и функционально-дефицитных суставов, а также их рентгенографии. Ставшая «золотым стандартом» рентгенография, используемая в клинических и фундаментальных исследованиях для оценки величины суставной щели, остеофитов и изменений субхондральной кости, в ряде исследований продемонстрировала высокую вариабельность чувствительности и специфичности, которые во многом зависят от субъективного восприятия рентгенолога [43]. Более того, рентгенологические и клинические признаки ОА служат проявлением далеко зашедшего патологического процесса, где консервативная стратегия часто оказывается неэффективной.

Актуальным стал поиск ранних маркеров ремоделирования суставных структур с целью своевременной идентификации начальных стадий заболевания, когда консервативная тактика наиболее эффективна [14, 42]. Перспективным в данном направлении видится

совершенствование методов визуализации, а также поиск биологических маркеров ранних этапов ОА.

Другой проблемой современной парадигмы ОА можно назвать дискуссию о роли суставного хряща и субхондральной кости в патогенезе страдания [2]. Вместе с тем появляется все больше доказательств, что инициатором и ключевым фигурантом прогрессирования остеоартроза служит субхондральная кость (СХК). Опыт ее изучения открывает потенциальную возможность использования активных метаболитов СХК в диагностике ранних стадий ОА.

Ряд биомаркеров признан в достаточной степени чувствительным и специфичным для ОА и может служить здесь инструментом диагностики, прогноза и контроля эффективности лечения. Интересно, что в некоторых исследованиях на основании анализа уровней маркеров была продемонстрирована связь между костной резорбцией и деградацией суставного хряща [22]. Важным представляется и то обстоятельство, что при ОА уровень некоторых маркеров костной резорбции увеличивается задолго до изменения концентрации маркеров деградации хряща и может рассматриваться как предиктор прогрессирования заболевания. Было убедительно продемонстрировано, что показатели деградации суставного хряща менее чувствительны на ранних стадиях ОА, а терапевтическое воздействие на СХК антикостнорезорбтивными субстанциями значительно влияет на уровни хрящевых маркеров [34]. Эти обстоятельства, с одной стороны, подтверждает концепцию первичного повреждения СХК при ОА, с другой – подсказывают направление поиска ранних биомаркеров патологического процесса. Однако интимную патогенетическую связь изменений субхондральной кости и суставного хряща здесь еще предстоит уточнить. Более полному пониманию этой взаимосвязи будет способствовать идентификация специфичных показателей ремоделирования СХК.

В субхондральной кости при ОА выделяют два типа клеточных структур: остеобласты и остеобластоподобные клетки. Второй тип клеток в отличие от нормальных не может формировать полноценный костный матрикс и способен вырабатывать большое количество остеокальцина и костного изофермента – щелочной фосфатазы [17]. Предполагается, что в основе формирования остеоподобного матрикса СХК лежит деминерализация коллагеновых фибрилл и активация матриксных металлопротеиназ. Эти процессы, по-видимому, опосредованы влиянием остеобласт-стимулирующего фактора-1, который активно экспрессируется в зоне субхондрального склероза остеобластоподобными клетками и принимает участие в подавлении синтеза коллагена I, II и X типов. Формирование аномальной субпопуляции остеоцитов в СХК считается важным фактором развития ОА [17]. Процессы, происходящие при этом, приводят к активации специфических молекул, которые могут служить биологическими маркерами ремоделирования.

При анализе жизненного цикла остеобластов и остеобластоподобных клеток предложено выделять маркеры ранней, средней и поздней фаз дифференцировки. Маркерами ранней фазы считаются С-концевые тепептиды коллагена I типа, щелочная фосфатаза, средней – остеопонтин, поздней – кальцитонин и остеокальцин [20]. При этом необходимо учитывать влияние субфенотипических факторов, таких как витамин D₃ и паратиреоидный гормон, взаимодействующие с клеткой через соответствующие рецепторные аппараты.

Витамин D₃ (1,25-дигидрокси D [1,25 (ОН) (2) D]), холекальциферол – ключевой фактор костного метаболизма, определяющий его интенсивность. Влияние витамина D₃ на костную ткань начинается с воздействия на стволовые клетки, что способствует дифференцировке их в зрелые остеобласты, способные минерализовать околоклеточный матрикс [29]. Витамин D₃ регулирует соотношение RANKL*/остеопротегерин за счет увеличения экспрессии первого. Однако этот эффект в значительной степени зависит от уровня зрелости и дифференцировки остеобластов. Витамин D₃, по-видимому, оказывает существенное влияние и на заключительные стадии дифференцировки остеобластов. Так, было показано, что он во много раз увеличивает экспрессию гена остеокальцина на поздних стадиях дифференцировки остеобластов. При этом в условиях гипоксии, реализуемой через Hypoxia-inducible factor-2α и Dickkopf-связанный протеин-2, стимулирующее влияние холекальциферола вызывает продукцию остеобластами лептина [7].

В субхондральной кости при ОА наблюдается антиостеорезорбтивный эффект этого витамина за счет ингибирования RANKL-зависимого остеокластогенеза и клеточной дифференцировки. Примечательно, что

холекальциферол увеличивает продукцию остеокальцина в местах наибольшего повреждения субхондральной кости [9]. Видимо, этот процесс реализуется под воздействием гипоксических и силовых влияний на СХК, опосредованных через эффекты витамина.

Дефицит холекальциферола отражается на реализации ремоделирования СХК при ОА. Это подтверждается тем, что у пациентов наблюдается снижение уровня витамина D₃ и повышение уровня паратиреоидного гормона [24]. При этом низкий уровень витамина не связан с наличием остеофитов, возрастом и индексом массы тела, то есть может считаться независимым фактором патогенеза ОА. Так, в исследовании с участием 48 женщин с ожирением и 50 женщин без ожирения, которые имели сопутствующие заболевания, было показано, что только при ОА наблюдается снижение содержания в организме витамина D₃, в то время как другие заболевания, в том числе ожирение, не оказывают значимого влияния на данный маркер [15].

Дефицит холекальциферола приводит к прогрессированию ОА за счет индукции повреждения ДНК, старения и локального «цитокинового шторма» [39]. Снижение сывороточного уровня витамина D₃ ниже 15 мкг/л повышает риск развития ОА в два раза, а сочетание дефицита витамина D₃ и повышения концентрации паратиреоидного гормона более чем до 73 пг/мл продемонстрировало трехкратный риск прогрессирования ОА [44]. Более того, большинство пациентов с поздними стадиями гонартроза имеет критически низкий уровень витамина D₃.

Учитывая потенциально важное значение уровня холекальциферола при целом ряде заболеваний, в литературе активно обсуждаются уровень его нормального содержания в плазме крови, который зависит от географического региона, расы, а также социально-экономических условий. Большинство исследователей склоняется к мнению, что целевой уровень витамина достигается при концентрации его в плазме крови от 30 до 60 нг/мл [32]. Интерес к роли холекальциферола продиктован доказанным участием его в патогенезе ряда заболеваний, включая ОА, где витамин D₃ принимает активное участие в ремоделировании СХК, а его сывороточный уровень считается прогностическим маркером заболевания.

Паратиреоидный гормон – ключевой регулятор гомеостаза кальция в организме человека, реализующий свои эффекты главным образом через костную ткань и почки. Применение аналогов этого гормона в клинике продемонстрировало его анаболическое влияние на костную ткань и позволило паратиреоидному гормону претендовать на роль перспективного терапевтического агента при ОА [30]. Биологические эффекты паратиреоидного гормона на СХК осуществляются через рецепторный аппарат, связывание с которым увеличивает активность циклического аденозинмонофосфата в субхондральных остеобластах, кроме того,

* RANKL – receptor activator of nuclear factor κB ligand.

действие гормона связано с его влиянием на многие внутриклеточные сигнальные механизмы [13].

Эффект паратиреоидного гормона во многом зависит от уровня экспрессии его рецептора в клетках-мишенях. Так, при ОА не наблюдается экспрессия гена рецептора этого гормона в зоне субхондрального склероза в отличие от металлопротеиназы-13, остеопоггерина, остеокальцина, транслугтаминазы и др. [35]. Существует мнение, что на уровень экспрессии рецепторов паратиреоидного гормона влияет инсулиноподобный фактор роста-1 через механизмы, опосредованные RUNX2 (runt related transcription factor 2) и β -катенином. К примеру, воздействие на субхондральные остеобласты инсулиноподобным фактором роста-1 приводило к уменьшению количества мРНК рецепторов паратиреоидного гормона, обратный эффект получали при воздействии на клетки антителами к данному фактору [18]. Учитывая принцип обратной связи, по которому действует паратиреоидный гормон, можно ожидать увеличения его концентрации по мере прогрессирования ОА и расширения зон субхондрального склероза.

Главные эффекты паратиреоидного гормона в качестве фундаментальной биологической субстанции демонстрируют результаты, согласно которым введение его животным в модели ОА оказывало положительное влияние на суставной хрящ и СХК. Подкожное введение 10 мкг паратиреоидного гормона кроликам в течение шести недель приводило к увеличению минеральной плотности СХК в сочетании с расширением слоя кальцинированного хряща, что было расценено авторами как репаративный процесс при ОА [30]. Однако повышение концентрации эндогенного паратиреоидного гормона препятствовало репарации суставного хряща и ассоциировалось с уменьшением его объема. Неоднозначное влияние этого гормона на суставной хрящ было объяснено в исследовании, дизайн которого рассматривал ежедневное и еженедельное введение этого гормона кроликам. Было показано, что при его ежедневном внутрисуставном введении восстановление суставного хряща происходило за счет замещения его фиброзной тканью, а при периодическом введении репарация завершалась образованием гиалинового хряща [23]. Вместе с тем в крупномасштабном исследовании с участием 5880 пациентов паратиреоидный гормон не продемонстрировал значимой связи с поздними рентгенологическими признаками ОА. Тем не менее все больше данных свидетельствует о влиянии паратиреоидного гормона на процессы ремоделирования СХК, что дает возможность использовать определение его содержания в качестве маркера ОА.

С-концевые телопептиды коллагена I типа (carboxy-terminal collagen crosslinks – СТХ-I) представляют собой продукт деградации коллагена, который возникает в процессе остеокластической костной резорбции [37]. Данный биологический маркер широко применяется в качестве показателя костной резорбции *in vitro*

и в доклинических, и клинических исследованиях ОА [33]. При этом у женщин, страдающих данным заболеванием, в постменопаузе значительно повышается уровень СТХ-I, который отрицательно коррелирует с индексом массы тела и никак не связан с рентгенологическими проявлениями костной резорбции [22].

СТХ-I, определяемые в моче, как было показано, служат биохимическим маркером, обратно коррелирующим с объемом и площадью суставного хряща при гонартрозе, в то время как матриксный олигомерный белок хряща – известный маркер ОА – остается в пределах нормы и коррелирует только с размером хрящевых дефектов медиального отдела коленного сустава [42]. Кроме того, СТХ-I называют самостоятельными маркерами прогрессии ОА, которые отражают общие патологические изменения в коленных суставах при гонартрозе [11]. Примечательно, что содержание данных маркеров не зависит от витамина D₃ и паратиреоидного гормона, а их дефицит не связан с уровнем боли при ОА [24, 36].

С-концевые телопептиды коллагена II типа (СТХ-II) – известный маркер деградации суставного хряща. Они образуются при воздействии коллагеназ, цитокинов на коллаген этого типа, знаменуя его деградацию и утрату внеклеточного хрящевого матрикса [41]. Многочисленные исследования показали, что сывороточный уровень СТХ-II является диагностическим и прогностическим маркером ОА, наибольшие их концентрации наблюдаются у женщин в постменопаузе и коррелируют с рентгенологическими проявлениями ОА [22].

Уровень СТХ-II соотносится с размерами хрящевых дефектов медиального плато большеберцовой кости при гонартрозе [42]. Повышение данного уровня в шесть раз увеличивает риск прогрессирования рентгенологических признаков ОА. Выработка СТХ-II зависит от состояния субхондральной кости и может меняться под воздействием антирезорбтивных лекарственных препаратов [34].

В исследованиях диагностической значимости десяти потенциальных биомаркеров, включая С-реактивный белок, матриксные металлопротеиназы 1 и 3, олигомерный пептид хряща, продемонстрированы значимые ассоциации уровня СТХ-II с поражением суставного хряща и субхондральной кости. Таким образом, СТХ-II представляют интерес не только с позиций оценки деградации хрящевой ткани, но и как возможные маркеры изменений, происходящих в СХК.

Щелочная фосфатаза – изофермент, обеспечивающий минерализацию остеогенной матрицы, состоящей из гидроксиапатита и коллагеновых фибрилл. Ее участие в процессах минерализации заключается, главным образом, в способности гидролизовать неорганический пирофосфат до органического фосфата. Неорганический пирофосфат подавляет образование кристаллов гидроксиапатита, в то время как фосфат, наоборот, стимулирует его [16]. Таким образом

щелочная фосфатаза участвует в образовании костной ткани.

Щелочная фосфатаза – известный маркер метаболизма костной ткани, наряду с остеокальцином и С-концевыми телопептидами. Она также служит маркером мощности дифференцировки остеобластов.

В ряде экспериментальных исследований щелочная фосфатаза продемонстрировала функцию биологического маркера состояния СКХ. В модели ОА наряду с субхондральным склерозом отмечали повышение ее сывороточного уровня, в то время как лечение экспериментальных животных бисфосфонатами изменяло течение ОА и сопровождалось снижением уровня этого фермента [4]. Ремоделирование СКХ сочетается с активацией щелочной фосфатазы, экспрессией RANKL и металлопротеиназ, снижением площади костных трабекул и ростом остеоцитов [6].

Щелочная фосфатаза принимает участие в дезорганизации суставного хряща при взаимодействии хондроцитов с внешними факторами повреждения. В эксперименте на морских свинках с пересечением передней крестообразной связки в хряще достоверно повышался тканевый уровень щелочной фосфатазы, что сочеталось с его микрокристаллизацией [12]. Очевидно, по мере гипертрофической дифференцировки хондроциты инициируют реализацию гена этого фермента, повторяя сценарий минерализации костной ткани и обуславливая феномен микрокристаллического стресса суставного хряща [2, 3]. Эти данные свидетельствуют о том, что щелочная фосфатаза принимает активное участие в реорганизации СКХ и суставного хряща при ОА, что также позволяет использовать ее в качестве биологического маркера.

Остеокальцин – маркер регенерации костной ткани, реализуемый в том числе в субхондральной кости. Экспрессия гена остеокальцина происходит в остеобластах в постпролиферативную фазу за счет ацетилирования гистонов H3 и H4 в локусе RUNX2. Было показано, что уровень этого белка в сыворотке крови возрастал у морских свинок линии Hartley, отличающихся развитием спонтанного ОА, что сопровождалось деградацией суставного хряща и ремоделированием СКХ. Также показано, что остеокальцин отражает биологические синтетические резервы остеобластов СКХ и может быть использован для контроля эффективности фармакологического воздействия на костную и хрящевую ткань [19]. Так, норадrenalин в эксперименте инициировал снижение экспрессии мезинхимальными стволовыми клетками субхондральной кости остеокальцина и мРНК коллагена I типа и увеличение экспрессии RANKL и соотношения RANKL/остеопротегерин, что сопровождалось субхондральным склерозом и деградацией хряща [21]. Деградация суставного хряща происходила путем переходной остеобластической перестройки хондроцитов, принимающих участие в формировании остеоцитов и активно экспрессирующих остеокальцин.

Убедительно доказана роль лептина в деградации СКХ и суставного хряща, маркером этого взаимодействия здесь также выступает остеокальцин. Повышенная экспрессия остеокальцина, щелочной фосфатазы и коллагена I типа ассоциирована с избыточным влиянием лептина на остеобласты при ОА. Ингибирование активности лептина приводило к снижению уровней остеокальцина и других маркеров дифференциации остеобластов [27]. Эти данные свидетельствуют о существовании маркеров обратной связи взаимодействия СКХ с внешними факторами патогенеза ОА.

При воздействии активированного глюкозамина определяется активация остеокальцина и депрессия активатора Nf-κB (RANKL), что вызывает ускорение дифференцировки и пролиферации остеобластов СКХ [28]. При этом продуцировать остеокальцин могут только остеобласты, вступившие в контакт с глюкозамином на заключительных этапах дифференцировки (при этом авторы не приводят данных об активации минерализации остеогенного матрикса после взаимодействия остеокальцина и глюкозамина) [20].

Отличительной чертой ОА считаются большое количество остеокальцина и низкий уровень минерализации околоклеточного матрикса остеобластами (в отличие от нормальной субхондральной кости). Этот феномен объясняется, с одной стороны, увеличенной экспрессией фибриллярных белков, отличающихся низкой минерализационной активностью и, с другой стороны, остановкой дифференциации остеобласта до момента возможности минерализовать матрикс. Остеокальцин также представляет интерес с точки зрения понимания процессов, происходящих в СКХ на ранних стадиях ремоделирования, и может быть использован в качестве независимого маркера эффективности фармакологических влияний. Низкая минеральная активность остеобластов и высокий уровень остеокальцина, вероятно, играют важную роль в ремоделировании СКХ при ОА.

Кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, оказывает выраженное антирезорбтивное влияние на костную ткань [38]. Эффект здесь достигается путем связывания кальцитонина с рецепторами, расположенными на остеобластах и других клетках, где он выполняет свои биологические функции. Фундаментальная роль кальцитонина заключается в активном участии в процессе роста трубчатых костей, что отражается в высоких сывороточных уровнях этого пептида у новорожденных и в течение первых лет жизни [5].

Связывание кальцитонина с рецептором, относящимся к семейству G-белков, активирует последовательно аденилатциклазу, циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу А и фосфолипазу С [38]. Этот процесс, с одной стороны, стимулирует остеобласты, приводя к более интенсивному образованию костного

матрикса, с другой стороны – способствует угнетению деятельности остеокластов [22].

В последнее время внимание исследователей привлекло положительное влияние кальцитонина на хондроциты и остеокласты при ОА. Метаболическая протекция СХК достигается так же как и в других тканях путем взаимодействия кальцитонина с рецептором, последующей активацией аденилатциклазы и увеличением выработки циклического аденозинмонофосфата [26]. Был доказан анаболический эффект кальцитонина на хондроциты, сопровождающийся существенным снижением активности металлопротеиназ хрящевого матрикса и увеличением экспрессии агреккана и коллагена II типа [10]. В других исследованиях кальцитонин продемонстрировал свойство стимулировать созревание и гипертрофическую дифференцировку хондроцитов суставного хряща [8]. Многочисленные экспериментальные исследования позволили установить двойное терапевтическое влияние кальцитонина, реализуемое через остеопротективный и хондропротективный эффекты.

Гистоморфометрическое исследование Н.А. Papatou et al. [31] показало, что кальцитонин предотвращает развитие ОА, путем увеличения толщины суставного хряща и уменьшения величины остеофитов. Хотя Z. Lin et al. [25] продемонстрировали, что хондроциты человека не имеют рецепторов к кальцитонину, и тем самым описанный эффект активации циклического аденозинмонофосфата, возможно, реализуется за счет первичного влияния этого гормона на СХК. Данные, полученные указанными авторами, подтвердили результаты исследования, согласно которым у трансгенных мышей линии C57BL/6 в модели ОА кальцитонин оказывал непосредственное положительное действие на СКХ (увеличение трабекулярного объема на 300 % за 12 месяцев) и обеспечивал тем самым защиту суставного хряща от деградации [40].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что кальцитонин – активный компонент патогенеза ОА, реализующий свои эффекты на уровне субхондрального ремоделирования, а также вызывающий деградацию суставного хряща. Он продемонстрировал терапевтическое воздействие на животных и культуры клеток, и может быть назван потенциальным биологическим маркером ОА.

Выводы

Ключевой задачей изучения ОА является поиск маркеров ранних стадий заболевания. Вполне предсказуемо, что целью маркирования в дебюте патогенеза остеоартроза становится субхондральная кость. Исследования в этой области позволили выявить фундаментальных участников формирования субхондрального склероза, а также наметить пути терапевтических интервенций.

Анализ литературы дает возможность предположить важное диагностическое значение целого ряда биологических субстанций, среди которых наибольший

интерес представляют остеокальцин, кальцитонин, продукты деградации фибриллярных белков костного и хрящевого матрикса и холекальциферол. Перспективным видится исследование диагностической значимости описанных биологических маркеров, что в значительной степени будет способствовать расширению диагностического и прогностического инструментария и позволит более подробно оценивать неоднородную популяцию больных ОА.

Работа выполнена в рамках внутривузовского гранта Тихоокеанского государственного медицинского университета (61-ОД-2016).

References

1. Alekseeva L.I., Tsvetkova E.S. Osteoarthritis: from past to future // *Rheumatology Science and Practice*. 2009. Appx. 2. P. 31–37.
2. Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Petrikeeva T.Yu. [et al.]. Phenomenon of cartilage microcrystallisation in coxarthrosis and aseptic necrosis of the femoral head // *Rheumatology Science and Practice*. 2012. No. 5. P. 37–41.
3. Kabalyk M.A., Dubikov A.I., Petrikeeva T.Yu. [et al.]. The phenomenon of microcrystalline stress in osteoarthritis // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 1. P. 70–74.
4. Agnello K.A., Trumble T.N., Chambers J.N. [et al.]. Effects of zoledronate on markers of bone metabolism and subchondral bone mineral density in dogs with experimentally induced cruciate-deficient osteoarthritis // *Am. J. Vet. Res.* 2005. Vol. 66. No. 9. P. 1487–1495.
5. Austin L.A., Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology // *N. Engl. J. Med.* 1981. Vol. 304. No. 5. P. 269–278.
6. Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. [et al.]. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12, No. 4. P. 152.
7. Bouvard B., Abed E., Yéléhé-Okouma M. [et al.]. Hypoxia and vitamin D differently contribute to leptin and dickkopf-related protein 2 production in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16, No. 5. P. 459.
8. Burch W.M. Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro // *Endocrinology*. 1984. Vol. 114, No. 4. P. 1196–1202.
9. Cantatore F.P., Corrado A., Grano M. [et al.]. Osteocalcin synthesis by human osteoblasts from normal and osteoarthritic bone after vitamin D₃ stimulation // *Clin. Rheumatol.* 2004. Vol. 23, No. 6. P. 490–495.
10. Cheng T., Zhang L., Fu X. [et al.]. The potential protective effects of calcitonin involved in coordinating chondrocyte response, extracellular matrix, and subchondral trabecular bone in experimental osteoarthritis // *Connect Tissue Res.* 2013. Vol. 54, No. 2. P. 139–146.
11. Davis C.R., Karl J., Granel R. [et al.]. Can biochemical markers serve as surrogates for imaging in knee osteoarthritis? // *Arthritis Rheum.* 2005. No. 56. P. 4038–4047.
12. Du G., Zhan H., Ding D. [et al.]. Abnormal mechanical loading induces cartilage degeneration by accelerating meniscus hypertrophy and mineralization after ACL injuries in vivo // *Am. J. Sports Med.* 2016. Vol. 44, No. 3. P. 652–663.
13. Fu X., Wang W., Zhang L. Progress of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on normal and osteoarthritic cartilages // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2011. Vol. 25, No. 3. P. 299–302.
14. Garnero P., Rousseau J.C., Delmas P.D. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases // *Arthritis Rheum.* 2000. No. 43. P. 953–968.
15. Grethen E., McClintock R., Gupta C.E. [et al.]. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity // *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, No. 5. P. 1320–1326.

16. Hesse L., Johnson K.A., Anderson H.C. [et al.]. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 999, No. 14. P. 9445–9449.
17. Hilal G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. [et al.]. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype *in vitro*: possible role in subchondral bone sclerosis // *Arthritis Rheum*. 1998. Vol. 41, No. 5. P. 891–899.
18. Hilal G., Massicotte F., Martel-Pelletier J. [et al.]. Endogenous prostaglandin E₂ and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts // *J. Bone Miner. Res.* 2001. Vol. 16, No. 4. P. 713–721.
19. Huh J.E., Seo D.M., Baek Y.H. [et al.]. Biphasic positive effect of formononetin on metabolic activity of human normal and osteoarthritic subchondral osteoblasts // *Int. Immunopharmacol.* 2010. Vol. 10, No. 4. P. 500–507.
20. Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation // *Int. J. Mol. Med.* 2011. Vol. 28, No. 3. P. 373–379.
21. Jiao K., Niu L., Xu X. [et al.]. Norepinephrine regulates condylar bone loss via comorbid factors // *J. Dent. Res.* 2015. Vol. 94, No. 6. P. 813–820.
22. Karsdal M.A., Byrjalsen I., Bay-Jensen A.C. [et al.]. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis – the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, body mass index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010. Vol. 17, No. 11. P. 125.
23. Kudo S., Mizuta H., Takagi K., Hiraki Y. Cartilaginous repair of full-thickness articular cartilage defects is induced by the intermittent activation of PTH/PTHrP signaling // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19, No. 7. P. 886–894.
24. Laroche M., Nigon D., Gennero I. [et al.]. Vitamin D deficiency prediction by patient questionnaire and secondary hyperparathyroidism in a cohort of 526 healthy subjects in their fifties // *Presse. Med.* 2015. Vol. 44, No. 7–8. P. 283–290.
25. Lin Z., Pavlos N.J., Cake M.A. [et al.]. Evidence that human cartilage and chondrocytes do not express calcitonin receptor // *Osteoarthritis Cartilage*. 2008. Vol. 16, No. 4. P. 450–457.
26. Malemud C.J., Papay R.S., Hering T.M. Forskolin stimulates aggrexin gene expression in cultured bovine chondrocytes // *Am. J. Ther.* 1996. Vol. 3, No. 2. P. 120–128.
27. Mutabaruka M.S., Aoulad A.M., Delalandre A. [et al.]. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12, No. 1. P. 20.
28. Nagaoka I., Igarashi M., Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances // *Adv. Food. Nutr. Res.* 2012. No. 65. P. 337–352.
29. Nieden N.I., Kempka G., Ahr H.J. In vitro differentiation of embryonic stem cells into mineralized osteoblasts // *Differentiation*. 2003. Vol. 71, No. 1. P. 18–27.
30. Orth P., Cucchiari M., Zurakowski D. [et al.]. Parathyroid hormone [1–34] improves articular cartilage surface architecture and integration and subchondral bone reconstitution in osteochondral defects in vivo // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21, No. 4. P. 614–624.
31. Papaioannou N.A., Triantafyllopoulos I.K., Khaldi L. [et al.]. Effect of calcitonin in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. A histomorphometric study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15, No. 4. P. 386–395.
32. Pérez-López F.R. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update // *Maturitas*. 2007. Vol. 58, No. 2. P. 117–137.
33. Ravn P., Hosking D., Thompson D. [et al.]. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. No. 84. P. 2363–2368.
34. Richette P., Roux C. Impact of treatments for osteoporosis on cartilage biomarkers in humans // *Osteoporos. Int.* 2012. No. 23, Suppl. 8. P. 877–880.
35. Sanchez C., Deberg M.A., Bellahcène A. [et al.]. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 58, No. 2. P. 442–455.
36. Sanchez C., Deberg M.A., Piccardi N. [et al.]. Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocyte // *Osteoarthritis Cartilage*. 2005. Vol. 13, No. 11. P. 988–997.
37. Schaller S., Henriksen K., Hoegh-Andersen P. [et al.]. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? // *Assay. Drug. Dev. Technol.* 2005. No. 3. P. 553–580.
38. Sexton P.M., Findlay D.M., Martin T.J. Calcitonin // *Curr. Med. Chem.* 1999. Vol. 6, No. 11. P. 1067–1093.
39. Shen M., Luo Y., Niu Y. [et al.]. 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines // *Bone*. 2013. Vol. 55, No. 2. P. 400–409.
40. Sondergaard B.C., Catala-Lehnen P., Huebner A.K. [et al.]. Mice over-expressing salmon calcitonin have strongly attenuated osteoarthritic histopathological changes after destabilization of the medial meniscus // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20, No. 2. P. 136–143.
41. Sondergaard B.C., Henriksen K., Wulf H. [et al.]. Relative contribution of matrix metalloprotease and cysteine protease activities to cytokine-stimulated articular cartilage degradation // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006. Vol. 14. P. 738–748.
42. Streich N.A., Zimmermann D., Schmitt H., Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency // *Int. Orthop.* 2011. Vol. 35, No. 11. P. 1633–1637.
43. Yu S.P., Hunter D.J. Managing osteoarthritis // *Aust. Prescr.* 2015. Vol. 38, No. 4. P. 115–119.
44. Zhang F.F., Driban J.B., Lo G.H. [et al.]. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis // *J. Nutr.* 2014. Vol. 144, No. 12. P. 2002–2008.

Поступила в редакцию 14.05.2016.

BIOMARKERS OF SUBCHONDRAL BONE REMODELING IN OSTEOARTHRITIS

M.A. Kabalyk

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Osteoarthritis – the most widespread and socially significant diseases of the musculoskeletal system, the main problem is the lack of treatment which diagnostic and prognostic markers of early stages of the disease. The purpose of this review is an analysis of biomarker degradation of the subchondral bone in osteoarthritis. The article reviews subphenotypic molecules – cholecalciferol and parathyroid hormone, and biological substances produced by osteoblasts at various stages of bone differentiation. The review of the literature suggests an important diagnostic value of a variety of biological substances in osteoarthritis, among which the most interesting are osteocalcin, calcitonin, fibrillar protein degradation products of bone and cartilage matrix, cholecalciferol. It appears promising study the diagnostic value of biomarkers disclosed that a significant degree will contribute to the expansion of the diagnostic and prognostic tools, and allow more detailed assessment of a heterogeneous population of patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoblasts, collagen, bone remodeling, articular cartilage.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 37–41.

УДК 616.12-036.886-02:616.12-06:616.8-073.584

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.42-51

Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастным нейроdistрофических изменений организма

В.Н. Швалев¹, А.Н. Рогоза¹, Н.А. Тарский², В.Б. Сергиенко¹, А.А. Аншелес¹, В.П. Реутов³, А.А. Юдаев⁴

¹ Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а), ² Международный университет природы, общества и человека (141980, Московская область, г. Дубна, Университетская ул., 19), ³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (117485, г. Москва, ул. Бултерова, 5а), ⁴ Московский технологический университет (119454, г. Москва, пр-т Вернадского, 78)

Представлены результаты морфофункциональных исследований механизмов патогенеза внезапной сердечной смерти (ВСС). Обосновывается гипотеза, что предрасположенность к ВСС определяется степенью денервационных изменений сердечно-сосудистой системы. Риск ВСС увеличивается в комплексе с прогрессированием ишемической болезни сердца и при наличии предшествующих изменений центральной нервной системы, а также нейроdistрофических процессов в организме. Функциональная десимпатизация сердечно-сосудистой системы возникает в результате возрастных инволютивных изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы в сочетании с частичной деафферентацией сердца. Методом спектрального анализа показано, что резкое снижение симпатической активности, характерное ВСС, происходит значительно быстрее у пациентов с артериальной гипертензией. Вероятность внезапной смерти связана с социальным напряжением и эмоциональным статусом организма, и она повышается при наличии вредных привычек и депрессивных состояний.

Ключевые слова: денервация сердца, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, время-частотный спектральный анализ.

Проблема определения рисков и профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) является чрезвычайно актуальной для национальных систем здравоохранения всех стран мира, включая Российскую Федерацию [5, 22, 61, 62]. Ежегодно в России происходит в среднем 300 000, а в США – 330 000 внезапных смертей. ВСС уносит из жизни множество людей трудоспособного возраста. Это – наиболее трагичная проблема кардиологии и медицины, поскольку значительное число внезапно умерших не имели явных кардиологических заболеваний, не испытывали каких-либо болезненных ощущений в области сердца и не обращались за медицинской помощью [8, 37].

В 2012 г. в России были сформулированы «Национальные рекомендации по определению риска и профилактики внезапной сердечной смерти» [7]. Исходя из распространенности ВСС, изучение ее патогенеза и методов профилактики является межгосударственной проблемой. В 2006 г. в г. Южно-Сахалинске на международной конференции с участием кардиологов из Европы и США обсуждались перспективы предотвращения ВСС, в частности, активного внедрения общественно доступной дефибрилляции сердца, а также новых стандартов сердечно-легочной реанимации, предлагались меры профилактики на догоспитальном этапе [61, 62, 76].

С целью разработки нейрогенного направления в изучении ВСС сотрудниками лаборатории нейроморфологии и электронной микроскопии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова проведено

планомерное изучение иннервации сердца в различные периоды онтогенеза в норме и при различных заболеваниях [53–59]. До того возрастные изменения симпатической нервной системы с точки зрения предиктора ВСС практически не рассматривались. Выдающийся исследователь Д. Бэрнсток совершенно справедливо утверждал, что о дегенерации симпатической системы в течение жизни или о соответствующих эффектах на уровне целостного организма известно мало, а данные о способности химических и иммунологических агентов индуцировать дегенеративные изменения в адренергических нейронах вносят неоценимый вклад в исследование физиологии адренергической системы, открывают новое поле деятельности в деле изучения старения и патологии вегетативной нервной системы [6, 66].

Флуоресцентно-гистохимический метод позволял определить в различные возрастные периоды жизни человека в симпатической нервной системе концентрацию катехоламинов и резервирование медиаторов в формирующихся варикозностях нервных терминалей. Гистохимическое изучение вегетативной нервной системы позволило нам выделить в ее развитии три основных этапа: премедиаторный, медиаторный и постмедиаторный [54, 57, 59], что нашло подтверждение в работах, опубликованных П.А. Мотавкиным и его учениками [17, 18, 52, 75]. Исследования показали, что в конце второго месяца эмбриогенеза из нервных центров в нервные терминалы сердца и сосудов проникают ацетилхолин и норадреналин. Медиаторный этап существования вегетативной нервной системы, начинающийся одновременно с плодным периодом,

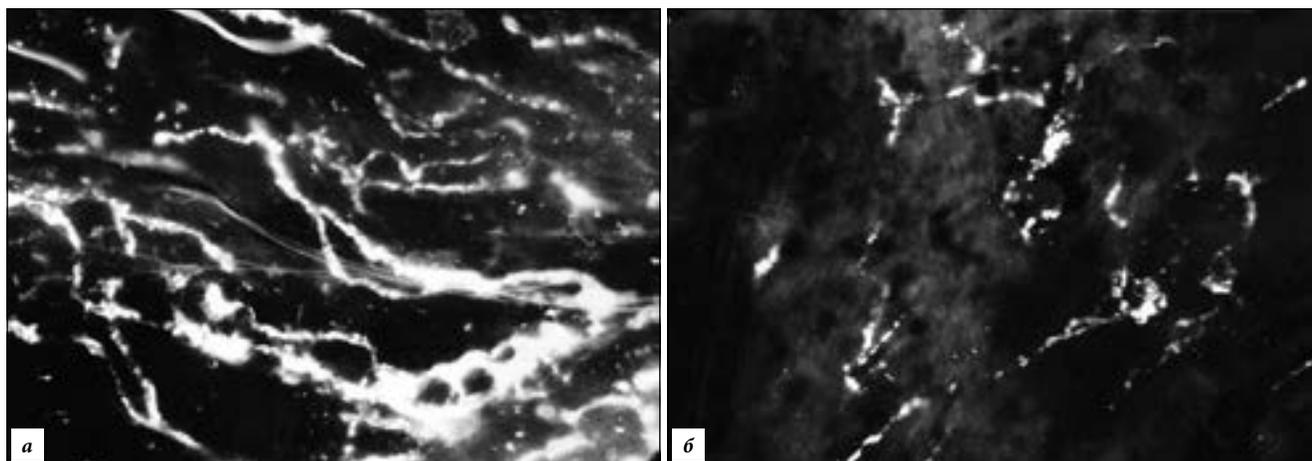


Рис. 1. Возрастные изменения плотности адренергических нервных сплетений в миокарде левого желудочка:

а – симпатическое нервное сплетение 32-летнего мужчины; б – снижение концентрации симпатического нервного сплетения у 64-летнего мужчины. Гистохимия, $\times 400$ (исследования В.Н. Швалева).

характеризуется нарастанием адаптационно-трофических влияний нервных сплетений на формирующуюся сердечно-сосудистую систему [56]. На этом этапе у плода дифференцируются спинномозговые узлы, образующие рецепторы в сердце и стенках сосудов [60]. Уже в пренатальном онтогенезе у зародыша могут возникнуть предпосылки к сердечно-сосудистым заболеваниям. Курение, алкоголь и наркотики, употребляемые беременными женщинами, могут оказать патологическое влияние на развитие ребенка, особенно в первые два месяца эмбриогенеза, когда на формирование сердца и сосудов еще не влияют трофические воздействия, поступающие из нервных окончаний. Вредные привычки беременных женщин могут вызвать церебральную дисфункцию у детей после рождения [16]. Развитие нервного аппарата сердца активизируется к половому созреванию. Затем в течение первых тридцати лет трофическая регуляция сердца усиливается. На втором и третьем десятилетиях жизни в сердце человека определяется наибольшая концентрация адренергических нервных сплетений (рис. 1, а).

Вместе с тем, нами был установлен феномен ранней инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы, начинающийся после 35–40 лет. Результаты морфофункциональных исследований, проведенные на большом материале ранних вскрытий практически здоровых людей, погибших в результате несчастных случаев, показали, что после 40 лет в сердце постоянно обнаруживаются структурные изменения сосудистых и органных вегетативных нервных проводников, свидетельствующие о нарушении нервной трофики. С возрастом значительно увеличиваются инволютивные изменения симпатической иннервации (рис. 1, б). Начальные реактивные изменения адренергических терминалей переходят в деструктивные. Процесс усиливается при возникновении атеросклероза. Структура парасимпатических нервных сплетений меняется не так значительно. Аналогичные результаты были получены при изучении церебральных сосудов [45, 51, 52, 75]. Преобразование симпатического отдела

вегетативной нервной системы, как показали работы П.А. Мотавкина и сотрудников его лаборатории, совпадает с возрастными и патологическими перестройками внутриядерных и межъядерных нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга [11–13, 44, 47–49].

К клеткам, структурно и функционально связанным с кровеносными сосудами головного и спинного мозга, относят хромаффиноциты, меланоциты и лаброциты. Все они выделяют вазоактивные вещества и могут рассматриваться как местные сосудистые эндокринные клетки с паракринным механизмом действия [17, 41, 50]. В связи с наличием в их цитоплазме материала, оформленного в виде гранул, их нередко называют гранулосодержащими клетками, а за участие в обмене биогенных моноаминов – моноаминоцитами. В онтогенезе выработка в хромаффиноцитах и тканевых базофилах биогенных моноаминов опережает их появление в аксонах. На основе этих наблюдений высказана гипотеза о коррелированном обмене катехоламинов между моноаминоцитами и адренергическими волокнами на разных этапах пренатального и постнатального онтогенеза. Другое не менее существенное значение вегетативных нервных связей с гранулоцитами заключено в том, что медиатор через адрено- или холинорецепторы тормозит дегрануляцию и секрецию сосудистыми эндокриноцитами вазоактивных веществ [15, 19, 40].

Ультраструктурное исследование симпатических ганглиев свидетельствует, что после сорокалетнего возраста наряду с нарушениями контуров ядер симпатических нейронов в них усиливается дегенерация крист митохондрий, а в цитоплазме скапливаются гранулы липофусцина (рис. 2). Отмечаются также сопутствующие изменения глиальных элементов [53, 60]. Все это свидетельствует о нарастающей к старости инволюции симпатических нервных сплетений кровеносных сосудов и сердца [56, 59]. Одновременно, в соответствии с законом Кеннона [10, 67], наблюдается гуморальная компенсация процессов десимпатизации.

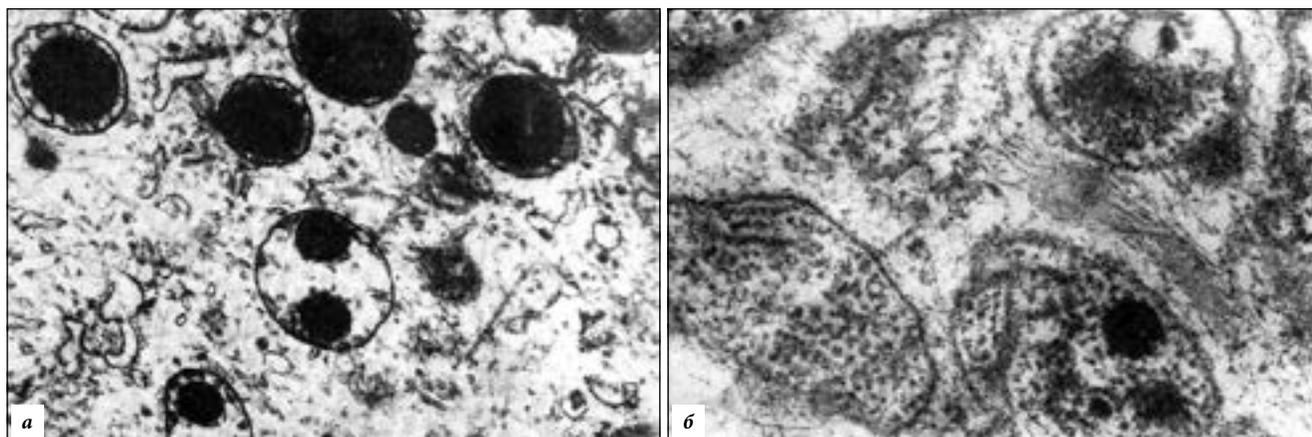


Рис. 2. Ультраструктура элементов симпатической нервной системы при ВСС:

a – изменения нейронов звездчатого нервного узла (разрушение крист митохондрий в перикарионе шейно-грудных симпатических ганглиев мужчины 58 лет и заполнение их осмиофильным материалом); *б* – деструкция нервных терминалей в синоаурикулярной зоне мужчины 54 лет. Трансмиссионная электронная микроскопия, *a* – $\times 22\,000$; *б* – $\times 24\,000$ (исследования В.Н. Швалева).

Происходит увеличение количества адренорецепторов в тканях стенок сосудов и сердца, повышается их чувствительность к катехоламинам, что подтверждается физиологическими и биохимическими исследованиями [23–27, 29]. При ВСС плотность адренергических нервных сплетений сердца снижается в 3–5 раз по сравнению с нормой. При этом, в миокарде обнаружены изменения иннервации тканей водителя ритма и очаговые нарушения состояния симпатических сплетений, преимущественно в синусном узле и в проводящей системе сердца. Часть рецепторов коронарных артерий постепенно претерпевает реактивные, а затем и дегенеративные изменения. При ультраструктурных исследованиях обнаруживается светлая форма деструкции афферентных нервных волокон. В связи с отмеченными изменениями с возрастом все чаще наблюдаются случаи ВСС. При изучении возрастных аспектов было установлено, что в 30–39 лет внезапная смерть констатируется в 5,9%, в 40–49 лет ее частота увеличивается до 20,2%, в 50–59 лет – до 28,3%, а в 60–69 лет достигает 44,7% [56].

Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной системы установлен как у здоровых людей, так и у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выраженность отмеченных изменений у людей возрастает при гипертонической болезни (ГБ) в интервале от 18 лет до 71 года [38, 54]. Метод время-частотного спектрального анализа variability сердечного ритма в ранних фазах ортостатических проб, разработанный Н.А. Тарским, позволил обнаружить, что после 30 лет наблюдается постепенное снижение низкочастотной мощности спектра кардиоинтервалов (рис. 3). Методом спектрального анализа было также установлено, что у больных ГБ происходит интенсивное снижение симпатической активности (рис. 4). Кроме того, было показано, что продолжительное лечение β -адреноблокаторами пациентов с ГБ приводит к повышению отклика клеток-мишеней на симпатические воздействия. Установлено заметное нарастание низкочастотной мощности при

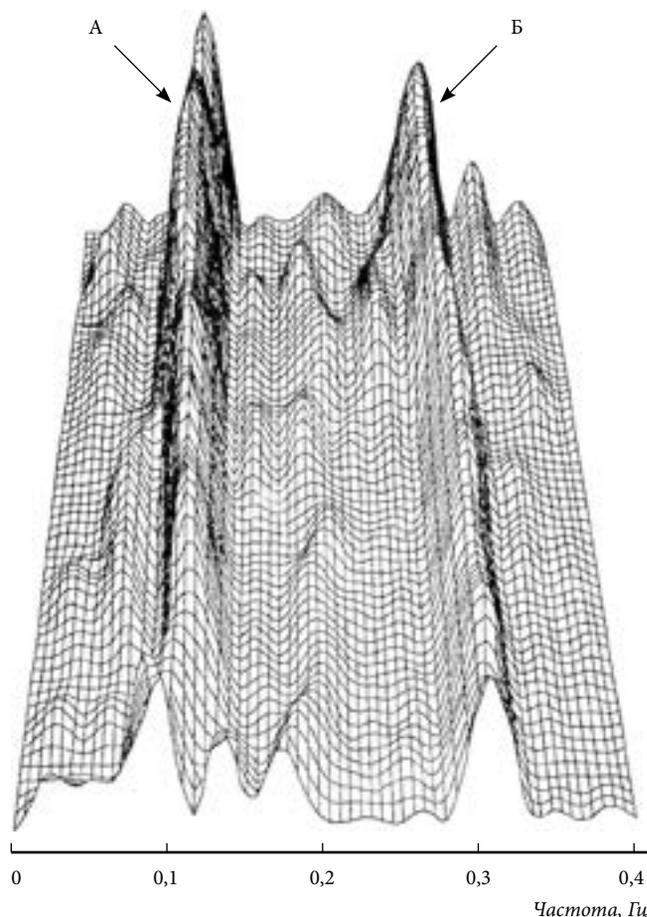


Рис. 3. Время-частотный спектральный анализ variability сердечного ритма на электрокардиограмме здорового мужчины 32 лет:

видны изменения низкочастотного пика (А – пик активности симпатического отдела вегетативной нервной системы) и высокочастотного пика (Б – пик парасимпатического отдела, отражающий среднюю частоту дыхания) во времени – спонтанный дрейф (исследования Н.А. Тарского).

раннем ортостазе у лиц с выраженной артериальной гипертензией на фоне приема биспролола в течение трех недель. В ранней фазе ортостаза у здоровых молодых мужчин исчезала активность в высокочастотном

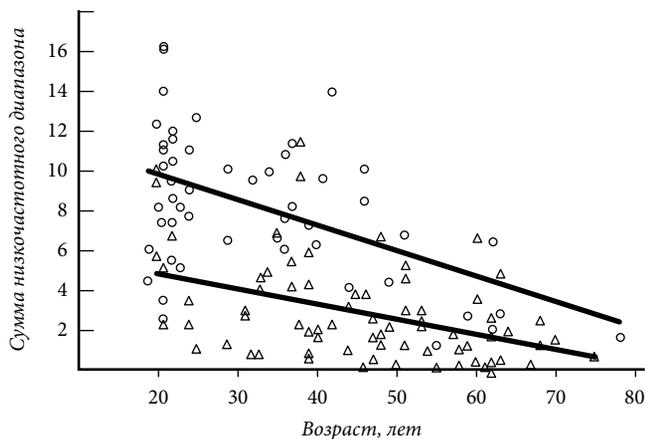


Рис. 4. Сопоставление результатов время-частотного спектрального анализа сердечного ритма мужчин в возрастном аспекте: верхняя линия – здоровые люди <о>, нижняя – пациенты с ГБ <Δ> (исследования Н.А. Тарского).

диапазоне, и существенно увеличивалась амплитуда мощности в низкочастотном диапазоне. У больных ГБ среднего возраста в ранней фазе ортостаза активность низкочастотного диапазона несколько нарастала, а центральная частота значительно смещалась в сторону низких частот. У больных старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью в фазе компенсации исходно регистрировалось существенное снижение амплитуды обоих диапазонов. После ортостаза отмечается адекватный прирост мощности на низких частотах. В целом время-частотный спектральный анализ variability сердечного ритма пациента позволяет ориентироваться в прогнозе состояния сердечно-сосудистых больных ГБ в возрасте от 18 до 71 года. Ранее нами были представлены сведения по сопоставлению морфологических показателей плотности симпатических нервных сплетений в миокарде человека с результатами исследования Н.А. Тарского по суммарной мощности низкочастотного диапазона спектра сердечного ритма в возрастном аспекте [38, 56]. Кроме того, имеются материалы ультраструктурного анализа, свидетельствующие о дегенеративных изменениях симпатических нейронов у мужчины в начале шестого десятилетия жизни [54, 59].

Клинические и экспериментальные исследования показали, что с возрастом активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, в отличие от парасимпатического, неуклонно снижается [6, 21, 66]. По мере старения происходит ослабление активности и синусного узла, это, по-видимому, является одной из предпосылок ВСС. Важно отметить, что приведенные сведения об изменениях нервной системы при ВСС, развивают учение А.Л. Мясникова о ведущей роли нарушений нервной трофики в патогенезе кардиологических заболеваний. Характеризуя общность развития ГБ и атеросклероза, он отмечал, что исходный источник патологического процесса при той и другой болезни сосредоточен в центральной нервной системе, и по своему происхождению и характеру состоит в нарушении высшей нервной деятельности

[20]. Далее вступает звено вегетативной нервной системы с избыточным раздражением преимущественно симпатического отдела, после чего вовлекается гормональная часть – реакция со стороны мозгового слоя надпочечников и других отделов хромоаффинной системы, продуцирующих катехоламины. Следует отметить, что представления А.Л. Мясникова о возрастных особенностях развития сердечно-сосудистых заболеваний нашли подтверждение в современных исследованиях [53, 55, 57–59]. Доказано также положение А.Л. Мясникова о том, что основные кардиологические заболевания характеризуются первичными нарушениями корковой и подкорковой регуляции с последующим вовлечением в патогенетический механизм эндокринных факторов [36, 39].

Таким образом, значительное увеличение числа случаев ВСС после четвертого десятилетия жизни можно трактовать как результат гуморальных влияний на фоне повышения количества адренорецепторов при нарастающей десимпатизации тканей сердца. Согласно представлениям А.Л. Мясникова, повышенная раздражимость тканей сердечно-сосудистой системы химическими веществами развивается вследствие возрастной денервации [20]. К седьмому десятилетю жизни, когда наступает так называемый постмедиаторный этап онтогенеза симпатической нервной системы, количество ВСС достигает максимальных значений. Аfferентная и парасимпатическая иннервации сердечно-сосудистой системы при старении также перестраиваются, но в меньшей степени [53, 55, 57, 58, 64]. Впрочем, в ряде случаев из-за частичной деаfferентации сердца отмечается бессимптомный характер течения ишемической болезни сердца [36, 37]. В условиях увеличивающейся симпатической денервации возрастает частота фибрилляции миокарда. Ответ на принципиальный вопрос о причине фибрилляции сердца и повышения частоты ее возникновения у пациентов старше 40 лет был дан в результате морфофизиологических исследований концентрации симпатических нервных сплетений тканевых структурах сердца [55, 56]. Существует закономерность реакции лишенных иннервации тканей, именуемая «законом денервации В. Кеннона». Согласно этому закону «если в ряду эfferентных нейронов разрушается какая-либо единица, то в изолированной структуре или структурах развивается повышенная раздражимость к действию химических веществ, причем в непосредственно денервированных участках этот эффект максимален» [10]. Было также установлено ускорение ритма сокращений денервированного сердца после удаления симпатических нервных узлов и введения экспериментальным животным адреналина и экстракта передней доли гипофиза. Авторами описана фибрилляция денервированных мышц сердца, и сформирован закон повышения их чувствительности при сочетанных нарушениях в центральной и периферической нервной системе [10, 67].

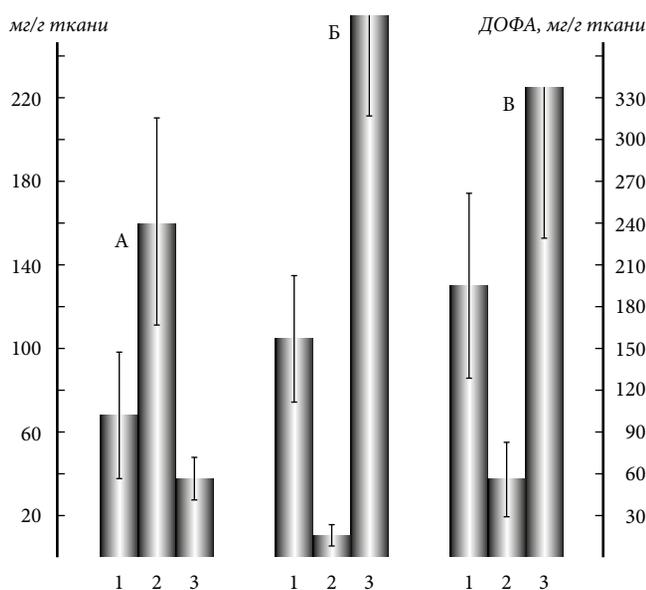


Рис. 5. Сопоставление содержания катехоламинов в гипоталамусе при ВСС и инфаркте миокарда:

А – адреналин; Б – норадреналин; В – ДОФА. 1 – ВСС, коронарная болезнь сердца без микроскопических признаков ишемии; 2 – ВСС, коронарная болезнь сердца с тромбозом коронарной артерии; 3 – смерть от инфаркта миокарда в стационаре (исследования З.М. Киселевой).

В целом, анализ работ по ВСС показывает, что одной из основных причин возникновения этого страдания являются последствия возрастного снижения эфферентной нервной регуляции сердечной мускулатуры вследствие десимпатизации и резкого повышения ее раздражимости в результате нарастания гуморальных влияний [63, 64, 72, 74]. Возникновение фибрилляции миокарда происходит при достижении критично-максимального состояния, предшествующего ВСС. Поражение нервных сплетений преобладает в синусном узле и проводящей системе сердца, хотя в других структурах этого органа оно выражено не так значительно. Возникающая мозаичность патологии нервного аппарата сердца обуславливает нестабильность его нервной регуляции и способствует появлению фибрилляции желудочков.

Глубокое очаговое истощение медиаторов в адренергических сплетениях при ВСС приводит к повышенной чувствительности адренорецепторов миокарда к катехоламинам крови. Вслед за первоначальным нарушением нервных влияний, регулирующих сосудистый тонус и сосудистую трофику, проявляется висцеральная патология [20, 39]. При ГБ наблюдается быстрое вовлечение в патологический процесс почек и надпочечников с выделением прессорных продуктов, при атеросклерозе – печени и щитовидной железы с нарушением метаболизма липидов.

Необходимо подчеркнуть первостепенное значение для ВСС изменений центральной нервной системы [5, 8, 9, 20, 72]. Внезапное нарушение кровообращения при фибрилляции миокарда неминуемо сказывается на состоянии головного мозга. Вокруг гипоталамуса обнаруживаются участки энцефалолиза, а при биохимическом исследовании здесь выявляется резкое

увеличение количества адреналина, но сокращение – норадреналина и дигидроксифенилаланина – ДОФА (рис. 5). Рост в тканях концентрации адреналина, как известно, сопровождается ускоренным выходом натрия из клеток в межклеточное пространство, что усугубляет отек мозга, в значительной степени обусловленный дистонией его микроциркуляторного русла [16]. Дистония сосудов может быть связана со снижением содержания в тканях норадреналина, оказывающего прямое влияние на тонус сосудистой стенки.

Нарастающие возрастные нарушения в нервной системе вызывают нейродистрофические изменения тканей организма, способствуя развитию висцеральной патологии и наступлению ВСС. Сила изометрического сокращения миоцитов при ВСС резко возрастает в связи с повышением их адренореактивности [1]. Эти наблюдения свидетельствуют, что уменьшение концентрации медиаторов в симпатических сплетениях сопровождается увеличением реакции адренорецепторов кардиомиоцитов на катехоламины, циркулирующие в крови. Но наибольшее падение показателей плотности адренергических нервных сплетений миокарда было обнаружено у внезапно умерших при кардиомиопатии, преимущественно алкогольной этиологии [73, 76]. В этом случае в мозговом веществе надпочечников определялось высокое содержание катехоламинов (в 39,2% клеток).

Как известно, основой жизнедеятельности организма являются циклические (периодические) процессы, развивающиеся во времени (ритмы) и в пространстве (спиралевидные структуры), а их нарушения приводят к патологии различного генеза [23, 26, 29, 38]. При ВСС наблюдается остановка регуляторных циклических процессов в сердце и мозге, а мишенями повреждения становятся ДНК и РНК, белки и ненасыщенные жирные кислоты. При ишемической болезни сердца в его нервных ганглиях увеличивается экспрессия нитроксидсинтазы. При нарастании дегенеративных процессов доля NADPH-позитивных нейронов в сердечных ганглиях с возрастом непрерывно снижается. Таким образом, оксид азота модулирует передачу нейрогенных влияний на органы-мишени на уровне нервных ганглиев и нейротканевых контактов. Диоксид азота, образующийся при нарушениях циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала, может быть причиной разрушения адренергических волокон, особенно в местах бифуркации сосудов, и способствовать возрастной десимпатизации клеток сердца [28, 30, 31]. Эффекты оксида азота особенно выражены в тех областях мозга, которые контролируют симпатическую активность и влияние блуждающих нервов [35, 46, 70].

В качестве причин наблюдающейся инволюции адренергических сплетений сердца при ряде кардиологических поражений рассматривается несколько гипотез. Согласно одной из них основную роль в этом процессе играют возбуждающая аминокислота глутамат и оксид азота с продуктами его метаболизма

(нитритными ионами и др.) [27, 31, 55]. Поскольку оксид азота выделяется эндотелием на протяжении всей жизни, а кислород и супероксидный анион-радикал являются соединениями, находящимися в непосредственной близости с оксидом азота, пероксинитриты, NO₂ и OH-радикалы возникают преимущественно в тех областях сосудов, где есть турбулентное движение крови и большое напряжение эндотелия. Циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала в зрелом и пожилом возрасте нарушаются, вследствие чего создаются условия для формирования атеросклеротических бляшек [30, 56]. Однако пока в стенке сосудов сохраняются нервные волокна, выделяющие норадреналин и другие медиаторы, служащие фенолами биологического происхождения, атеросклеротические бляшки развиваются медленно, поскольку биофенолы являются антиоксидантами, обладающими антирадикальными свойствами. По мере нарастания инволюции адренергических нервных волокон и снижения содержания медиаторов-биофенолов в интимае сосудов образование атеросклеротических бляшек активируется. Прекращение выделения норадреналина из претерпевающих инволюцию симпатических нервных волокон способствует стимуляции деструктивных изменений сосудистой стенки. Вместе с тем, в ганглиях сердца человека NOS/NADPH-диафораза обычно солокализована с ацетилхолинэстеразой, а перичеселлюлярные аппараты, окружающие внутрисердечные нейроны, образованы в основном терминалями преганглионарных парасимпатических волокон, что предполагает участие холинергической иннервации в возрастных изменениях нервной регуляции сердца [54, 57, 64].

Наиболее высокому риску ВСС подвержены пациенты с ишемической болезнью сердца, в особенности с так называемыми бессимптомными формами заболевания, и различными кардиомиопатиями (дилатационной, гипертрофической, воспалительными, аритмогенной дисплазией правого желудочка) [36, 37, 72, 73]. Несмотря на патогенетические различия всего спектра кардиологической патологии, ведущей к ВСС, у всех этих болезней на определенном этапе присутствуют морфофункциональные повреждения миокарда, которые могут быть стабильными (постинфарктный кардиосклероз, фиброз) или преходящими (ишемия), очаговыми или диффузными. По периметру рубцовых участков миокарда формируются зоны гетерогенного электрофизиологического ответа и аберрантной проводимости, которые усугубляются на фоне преходящей ишемии и нарушений симпатической иннервации миокарда, а также рецепторных окончаний [24, 63]. Основная цель диагностической визуализации с помощью радионуклидных методов состоит здесь в оценке состояния морфофункциональных процессов (сократимости, перфузии, склерозирования, ишемии, гибернации, иннервации), параллельное или последовательное ухудшение которых приводит к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям. Наряду

с визуализацией клеточных и молекулярных процессов *in vivo*, методы радионуклидной кардиологии отличаются высокой воспроизводимостью, что позволяет оценивать указанные процессы в динамике. Этими методами подтверждены серьезные изменения при ВСС симпатической нервной системы и афферентных окончаний [32].

Оценка сократительной функции миокарда часто проводится при помощи эхокардиографии. Долгое время радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами была золотым стандартом среди неинвазивных методов оценки локальной и глобальной сократимости желудочков. Современный метод радионуклидной томовентрикулографии, синхронизированной с ЭКГ, позволяет получить исчерпывающую информацию о локальной сократимости, объемных, скоростных и временных показателях левого и правого желудочков, включая точный анализ параметров их диастолической функции, а также построение фазовых полярных карт и гистограмм, отражающих последовательность сокращения сегментов желудочков. Это позволяет визуализировать участки как внутрижелудочковой, так и межжелудочковой диссинхронии [3, 4, 34].

Если оценка сократительной функции миокарда не составляет большой проблемы для современных видов функциональной лучевой диагностики, то для визуализации более тонких морфофункциональных повреждений миокарда существуют методы ядерной кардиологии. Радионуклидные перфузионные исследования миокарда с помощью однофотонной и позитронной эмиссионной томографии позволяют выявлять стабильные (постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и преходящие (ишемия) нарушения перфузии миокарда, являющиеся важными факторами аритмогенеза. Ключевое преимущество этих методик – конкретное определение нарушений клеточной перфузии, поскольку все радиофармпрепараты, используемые при этих исследованиях, проникают через мембрану неповрежденных кардиомиоцитов [3, 33]. Основное значение при определении тактики лечения пациента с высоким риском ВСС приобретает оценка жизнеспособности миокарда при хронической или острой ишемии, то есть выявление зон гибернированного или стэннированного миокарда, который в результате успешного вмешательства может восстановить не только свою функцию, но и электрическую стабильность [33, 34, 56]. Как правило, жизнеспособные участки мышцы сердца характеризуются нарушением клеточной перфузии при сохранном метаболизме глюкозы (рис. 6). Следует отметить значение реперфузии ишемизированного миокарда при ишемической болезни сердца, как фактора стимуляции его фибрилляции в результате высвобождения из зоны ишемии аритмогенных субстанций и снижения вероятности ВСС [9].

Наиболее ранним процессом, ведущим к жизнеугрожающим аритмиям, считается нарушение симпатической иннервации миокарда [36, 55]. Радионуклидные

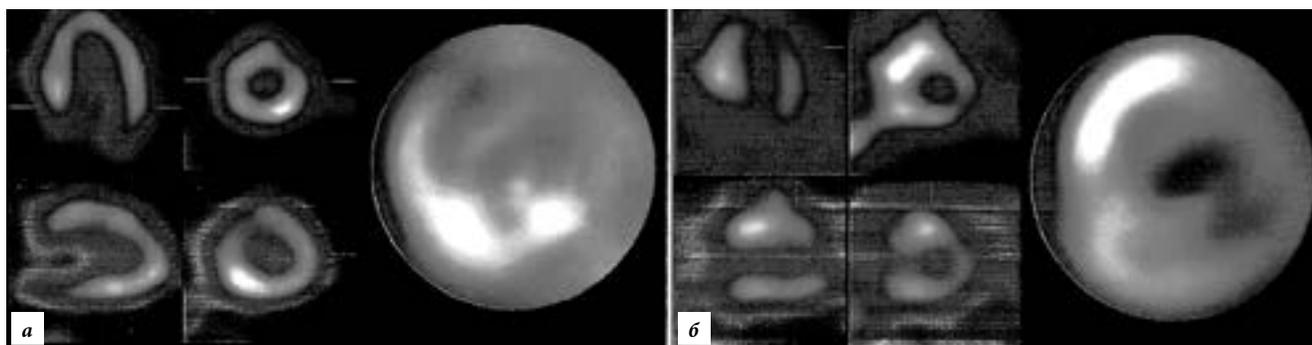


Рис. 6. Определение локализации и объема жизнеспособного миокарда левого желудочка у пациента с хронической ишемической болезнью сердца:

а – перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография: визуализируются два стабильных дефекта перфузии левого желудочка; *б* – позитронная эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой: дефект накопления препарата в передне-верхушечных сегментах левого желудочка в сочетании с дефектом перфузии свидетельствует о наличии постинфарктного кардиосклероза.

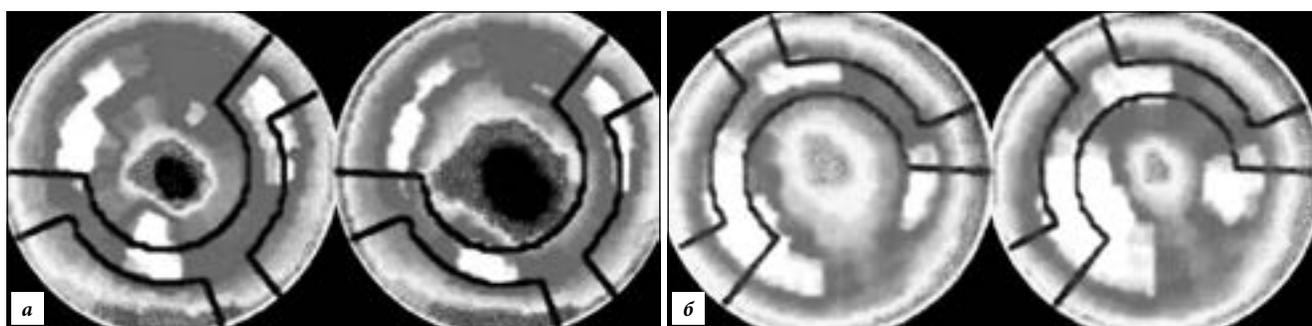


Рис. 7. Перфузионная (а) и нейротропная (б) перфузионная однофотонная компьютерная томография миокарда левого желудочка: пациент 58 лет с гипертрофической кардиомиопатией: визуализируются дефекты накопления метайодобензилгуанидина, свидетельствующие о нарушениях симпатической активности при сохранной перфузии миокарда.

методы предоставляют возможность для определения степени адаптивно-трофических влияний на иннервацию мышцы сердца при различных видах сердечно-сосудистой патологии [3, 34]. Ядерная кардиология располагает неинвазивными способами визуализации плотности интактных адренергических терминалей с помощью меченных радионуклидами аналогов норадреналина. Высокая прогностическая ценность нейротропных радионуклидных методов была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, наиболее крупным из которых стало ADMIRE-HF [74]. Основным критерием нарушения симпатической активности миокарда является снижение коэффициента HMR на планарных скintiграммах; расстройства локальной симпатической активности проявляются локальными дефектами накопления метайодобензилгуанидина в миокарде, отражающими зоны денервации (рис. 7). Визуализация указанных скintiграфических маркеров служит объективным предиктором повышенного риска ВСС у различных категорий пациентов даже при нормальной или умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка [33]. Особую ценность приобретают материалы, полученные при сопоставлении данных перфузионных и нейротропных радионуклидных исследований при заболеваниях с высоким риском ВСС. Так, при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях отмечаются локальные и глобальные нарушения

симпатической активности при относительно сохранной перфузии. У больных коронарным атеросклерозом повреждения симпатических сплетений выявляются уже при начальной ишемии миокарда, а процесс его реиннервации после острого инфаркта значительно замедлен по сравнению с восстановлением перфузии.

Заключение

Глобальная задача национальных систем здравоохранения – повышение эффективности реанимационных мероприятий при ВСС (не менее 60 % больных) [5, 61, 62]. В настоящее время имеется понимание существующих проблем, и вырабатывается единая стратегия для дальнейшего применения передовых технологий в профилактике ВСС [5, 8, 76].

Следует отметить, что само определение «внезапная сердечная смерть» – собирательное и характеризует неожиданные фибрилляции сердца. Более чем в 90 % случаев возникновению ВСС предшествовала фибрилляция миокарда, наряду с которой развивалась так называемая «мозговая сердечная смерть». Трагические изменения тканей сердца, приводящие, в конечном счете, к наступлению смерти, занимают несколько часов. При вскрытии внезапно умерших в рефлексогенных синокаротидных зонах сердца, как правило, выявляются не только реактивные, но и дегенеративные изменения миелиновых волокон и рецепторов. Эти процессы начинаются не менее чем за 48 часов

до наступления «внезапной» смерти и заканчиваются фибрилляцией сердца. Внезапность и неожиданность ВСС, разумеется, связана с недостаточностью наших знаний о причинах, предвещающих ее развитие у людей, нередко молодого возраста. Среди множества причин возникновения этого состояния особо следует выделить морфофункциональные изменения центральной нервной системы, особенно часто сочетающиеся с сердечными заболеваниями. Изменения вегетативной иннервации приводят к возрастающим нарушениям трофики сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Необходимо подчеркнуть, что при ВСС, как правило, регистрируются нарушения центральной регуляции и висцеральные заболевания, которые усугубляют хроническое употребление наркотиков и алкоголя, а также курение.

В ходе исследования нами установлен параллелизм между изменениями гистохимических показателей плотности адренергических сплетений миокарда и спектральным анализом вариабельности сердечного ритма [32, 56]. Ультразвуковыми методами выявлялись ранние поражения стенок сонных артерий. Применялись неинвазивные способы определения жесткости (ригидности) магистральных артерий, внедрялось автоматизированное решение нового алгоритма для оперативности получения результатов. В итоге изучения барорефлекторной регуляции артерий выявлено, что у 35–70-летних пациентов, страдающих мягкой формой ГБ при сочетании с атеросклеротическими поражениями сонных артерий, происходит ослабление синокаротидного барорефлекса и увеличение вариабельности суточного ритма артериального давления. Проводились пробы Вальсальвы путем сопоставления результатов барорефлексов с показателями артериального давления и частоты сердечных сокращений [2]. Осуществлялись исследования время-частотного спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в норме и при ишемической болезни сердца. Работы проводились на больных ГБ и атеросклерозом, а также в случаях нейрокардиогенного синкопе. При умеренной форме ГБ определялись отрицательные возрастные корреляционные связи между вариабельностью артериального давления и эффективностью синокаротидного барорефлекса. Было установлено, что дефицит симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы, проявляющийся наличием зон десимпатизации миокарда и нарушениями афферентной иннервации, наблюдается у большинства лиц с вазовагальными обмороками [2]. После 35–40 лет у больных нарастает снижение барорефлекторной активности, возникают нарушения системы «мозг–сердце». Особенности раннего проявления нейрогенных нарушений при сердечных заболеваниях, обнаруженные при нейрогистохимических исследованиях нервной трофики сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, получили подтверждение при изучении возрастных изменений вариабельности сердечного ритма [56].

В последние годы наметились дальнейшие углубленные исследования нервной трофики внутренних органов, в частности при функциональной десимпатизации тканей, для профилактики состояний, угрожающих ВСС. При их анализе необходимо учитывать возрастные особенности функционирования симпатической нервной системы. Не вызывает сомнений факт тесной связи между увеличением частоты ВСС у пожилых людей и возрастной инволюцией симпатических нервных сплетений тканей сердца [3, 9, 59]. Чувствительность десимпатизированных структур миокарда, проводящей системы сердца и сосудов (особенно при прогрессировании ишемической болезни сердца) с возрастом приближается к критическому уровню, что грозит внезапным возникновением фибрилляции сердца. Эти события в комплексе с наследственными изменениями организма и центральной нервной системы, несомненно, следует рассматривать в качестве серьезного предиктора ВСС. Изучение нейрогенной природы ВСС и поиск способов ее предупреждения являются основой для разработки методов диагностики нейрогуморальной регуляции сердца и новых протоколов лечения.

Проблемой первостепенной важности представляется углубленное исследование процессов нарушений нейрососудистых отношений, включая анализ структуры афферентной и эфферентной иннервации тканей у лиц пожилого и старческого возраста. Возрастные изменения нервной регуляции сердечно-сосудистой системы в течение многих лет изучались знаменитым русским нейроморфологом П.А. Мотавкиным и его учениками. В результате этих исследований была сформулирована теория трехзвеньевой системы регуляции функций артерий, включающая эндотелиальный, местный эндокринный и нервный механизмы [17, 43]. Представлены доказательства, что роль и удельный вес каждого из них в различные периоды онтогенеза существенно меняется [14, 68, 69]. Заметный вклад в дальнейшее развитие представлений о трофической функции нервной системы внесли также исследования, проведенные владивостокской школой нейроморфологов, по изучению нового класса нейромедиаторов – газотрансмиттеров, которые обеспечивают центральные и периферические воздействия на органы-мишени в норме и их ремоделирование при сосудистой патологии [11, 12, 35, 42, 44, 48, 65, 71]. В отличие от классических медиаторов, передающих сигнал по принципу каскада, газотрансмиттеры химически модифицируют внутриклеточные протеины, быстро изменяя таким способом метаболизм.

References

1. Abraytis R.I., Stropus R.A. On the prospects of the study of myocardial contractility in the human autopsy material // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1981. Vol. 91, No. 1. P. 6–7.
2. Albitskaya K.V., Kuchinskaya E.A., Kheyets G.I. [et al.]. Status of the sympathetic innervation of the myocardium scintigraphy 1231-metayodbenzlguanidin in patients with vasovagal syncope // *Journal of arrhythmology*. 2007. No. 50. P. 11–16.

3. Ansheles A.A., Schigoleva Ya.V., Sergienko V.B. [et al.]. Features of perfusion and sympathetic innervation of the myocardium according to the single-photon emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016. No. 1. P. 24–33.
4. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The principles of rational treatment of heart failure. M.: Media Medika, 2000. 122 p.
5. Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Neminuschiy N.M. Sudden cardiac death. M.: GEOTAR-Media, 2011. 272 p.
6. Burnstock, G., Kosta M. Adrenergic neurons. Their organization, function and development of the peripheral nervous system. Minsk: Nauka i tekhnika, 1979. 227 p.
7. Sudden cardiac death. National guidelines on the definition of risk and the prevention of sudden cardiac death // *Clinical Practice*. 2012. No. 4. P. 5–94.
8. Irkin O.I. Sudden cardiac death: prehospital aid // *Emergency Medicine*. 2006. No. 4. P. 37–41.
9. Kakturskiy L.V., Rybakova M.G., Kuznetsova I.A. Sudden cardiac death (morphological diagnostics). StP.: GPAB, 2008. 80 p.
10. Cannon W., Rosenblueth A. Sensitisation of denervated structures. M.: Inostr. literat., 1951. 262 p.
11. Kotsyuba A.E., Startseva M.S., Chertok V.M. Topochemistry of internuclear interneurons in the human brain stem in hypertension // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015. Vol. 115, No. 11. P. 15–20.
12. Kotsyuba A.E., Chertok V.M. Distribution of heme oxygenase-2 in the nuclei of the brain stem of rat // *Morphology*. 2012. Vol. 142, No. 6. P. 15–19.
13. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Kotsyuba E.P. Comparative characteristics of the serotonergic neurons in certain nuclei of the medulla oblongata in rats // *Cell and Tissue Biology*. 2011. Vol. 53, No. 6. P. 498–504.
14. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Chertok A.G. Age features of CO-mediated reactions of pial arteries of different diameters in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. No. 11. P. 612–617.
15. Motavkin P.A., Karedina V.S., Mukhina G.M. [et al.]. Effect of adrenergic agonists and sympatholytics on adrenergic nerve fibers and mast cells of the dura mater // *Morphology*. 1977. No. 5. P. 26–32.
16. Motavkin P.A., Chertok V.M. The fight against violations of cerebral circulation. M.: Znanie, 1986. 64 p.
17. Motavkin P.A., Chertok V.M. Innervation of the brain // *Pacific Medical Journal*. 2008. No. 3. P. 11–23.
18. Motavkin P.A., Chertok V.M., Lomakin A.V. [et al.]. Age-related changes of the nervous apparatus of the brain and spinal cord vessels // *Forensic Medical Expertise*. 2012. No. 3. P. 27–30.
19. Motavkin P.A., Chertok V.M., Shulga S.D. Effect of acetylcholine on mast cells of the dura mater // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1979. Vol. 87, No. 5. P. 489–491.
20. Myasnikov A.L. Hypertensive heart disease and atherosclerosis. M.: Meditsina, 1965. 615 p.
21. Nozdrachev A.D., Maslyukov P.M. Age development of autonomous ganglia. StP.: Inform-navigator, 2014. 320 p.
22. Rezvan V.V., Strizhkova N.V., Tarasov A.V. Current approaches to solving the problem of sudden cardiac death / edited by L.I. Dvoretzkiy, M.: GEOTAR-Media, 2015. 96 p.
23. Reutov V.P. Cycle of nitrogen oxide in mammals // *Biological Chemistry Reviews*. 1995. Vol. 35. P. 189–228.
24. Reutov V.P. Biochemical predestination of NO-synthase and nitrite reductase component of nitric oxide cycle // *Biochemistry*. 1999. Vol. 64, No. 5. P. 634–651.
25. Reutov V.P. The cycle of nitrogen oxide and cyclical principle // *Biochemistry*. 2002. Vol. 67, No. 3. P. 353–376.
26. Reutov V.P., Azhipa Ya.I., Kayushin L.P. A study by the electron paramagnetic resonance of nitrogen oxide reaction products with some organic compounds // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1978. No. 9. P. 299–303.
27. Reutov V.P., Orlov S.N. The physiological importance of guanylate cyclase and the role of nitric oxide and nitro compounds in the regulation of the activity of this enzyme // *Human Physiology*. 1993. Vol. 19, No. 1. P. 124–137.
28. Reutov V.P., Okhotin V.E., Shuklin A.V. [et al.]. Nitric oxide (NO) and the NO loop in the myocardium: molecular, biochemical and physiological aspects // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2007. Vol. 38, No. 4. P. 39–58.
29. Reutov V.P., Sorokina E.G., Kositsin N.S. Problems of nitrogen oxide and the cyclicism in biology and medicine // *Biology Bulletin Reviews*. 2005. Vol. 125, No. 1. P. 41–65.
30. Reutov V.P., Chertok V.M. The new understanding of the role of the autonomic nervous system and the nitric oxide generating system in the brain vessels // *Pacific Medical Journal*. 2016. No. 2. P. 10–19.
31. Reutov V.P., Chertok V.M., Shvalev V.N. [et al.]. The sympathetic division of the autonomic nervous system of the blood vessels of the brain and neurotransmitters norepinephrine and epinephrine protect the endothelium and intima cells from the damaging effects of nitrogen dioxide, formed in places of vascular bifurcation in violation of cycles of nitric oxide and superoxide anion-radical // *Eurasian Scientific Association*. 2016. Vol. 1, No. 6 (18). P. 36–42.
32. Rogoza A.N., Babaev A.A., Panfilov V.V. [et al.]. Pressosensitive regulation in healthy individuals and hypertensive patients // *Kardiologiya*. 2000. No. 4. P. 40–45.
33. Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuclide diagnostics with neurotropic drugs. M.: Infra-M., 2014. 112 p.
34. Sergienko V.B., Samoilenko L.E. Radionuclide diagnostics of sympathetic innervation of the myocardium // *Kardiologicheskij Vestnik*. 2006. No. 2. P. 43–51.
35. Startseva M.S., Kotsyuba A.E., Chertok V.M. The spatial organization of the gas-transmitter neurons in the brain // *Pacific Medical Journal*. 2015. No. 2. P. 39–43.
36. Strozhakov G.I., Gorbachenkov A.A. Guidance on cardiology. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media, 2008. 430 p.
37. Syrkin A.L., Drozdov D.V. Painless myocardial ischemia // *Kardiologiya*. 1992. No. 7–8. P. 106–111.
38. Tarskiy N.A., Shvalev V.N., Saltykov S.Yu. [et al.]. Features of the time-frequency spectral analysis of heart rate in healthy people and patients with hypertension during orthostatic test // *Kardiologiya*. 2000. No. 4. P. 40–45.
39. Chazov E.I. Deregulation and hyper-reactivity of the organism as factors of a disease // *Kardiologicheskij Vestnik*. 2006. Vol. 1 (III), No. 1. P. 5–9.
40. Chertok V.M. Mast cells of the outer coat of arteries of the base of the brain // *Morphology*. 1980. Vol. 79, No. 11. P. 72–79.
41. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Biomicroscopy of peritoneal tissue basophils of rats by irradiation helium-neon laser // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993. Vol. 116, No. 9. P. 323–325.
42. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Immunocytochemical characterization of H2S-positive neurons in the bulbar nuclei department of the cardiovascular center in the development of renovascular hypertension // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012. No. 4. P. 50–54.
43. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Endothelial (intimal) mechanism of regulation of cerebral hemodynamics: the transformation of views // *Pacific Medical Journal*. 2012. No. 2. P. 17–26.
44. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Neurochemical organization of intranuclear neurons of the medulla oblongata at the normo- and hypertensive rats // *Neurochemical Journal*. 2016. Vol. 33, No. 3. P. 244–252.
45. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Babich E.V. The efferent innervation of the arteries of the human brain with a soft shell with hypertension // *Morphology*. 2009. No. 3. P. 35–41.
46. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. A comparative study of catecholaminergic and ergic neurons in the "vasomotor" nuclei of the caudal brain stem of a rat // *Morphology*. 2015. Vol. 147, No. 2. P. 26–31.

47. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. Internuclear interneurons in the human brainstem // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015. No. 5. P. 608–613.
48. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. [et al.]. Immunolocalization of gaz transmitters in internuclear interneurons in the medulla oblongata in rats // *Neurochemical Journal*. 2016. Vol. 33, No. 2. P. 95–102.
49. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Chertok A.G. [et al.]. Features of distribution of neuronal NO-synthase and NADPH-diaphorase in the nuclei of the brain and spinal cord // *International journal of applied and fundamental research*. 2013. No. 11–1. P. 22–23.
50. Chertok V.M., Laryushkina A.V., Kotsyuba A.E. The surface of the tissue basophils of peritoneal fluid of rats // *Morphology*. 1992. Vol. 102, No. 1. P. 84–90.
51. Chertok V.M., Pigolkin Yu.I. Changes in the nervous apparatus of the brain arteries in atherosclerosis // *Archive of Pathology*. 1990. Vol. 52, No. 8. P. 48–52.
52. Chertok V.M., Pigolkin Yu.I., Motavkin P.A. Cholinergic and adrenergic innervation of intracranial arteries in human ontogeny // *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1983. Vol. 84, No. 2. P. 22–29.
53. Shvaley V.N. Some morphological foundation of the doctrine of the trophic function of the nervous system // *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1971. Vol. 62, No. 8. P. 8–29.
54. Shvaley V.N. Age-related changes of the nervous system of a heart and the content of the nitric oxide in normal and in pathological condition // *Pacific Medical Journal*. 2012. No. 2. P. 94–99.
55. Shvaley V.N., Anikin A.Yu. Adrenergic nerve plexus of the heart in experimental ventricular fibrillation // *Kardiologiya*. 1985. Vol. 25, No. 9. P. 120–122.
56. Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. [et al.]. The development of modern ideas about the nature of neurogenic heart disease // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 1. P. 10–14.
57. Shvaley V.N., Sosunov A.A. Stages of transformation of the autonomic nervous system in ontogenesis // *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1989. Vol. 66, No. 5. P. 5–17.
58. Shvaley V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morphological bases of cardiac innervation. M.: Nauka, 1992. 366 p.
59. Shvaley V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system // *Kardiologiya*. 2001. No. 2. P. 10–14.
60. Sheveleva V.S. Evolution of the sympathetic ganglia function in ontogenesis. L.: Nauka, 1977. 438 p.
61. Shumatov V.B. Prevention and control of sudden cardiac death in the prehospital phase. New developments and prospects // *Annaly Aritmologii*. 2006. No. 6. P. 36–38.
62. Shumatov V.B., Kuznetsov V.V., Lebedev S.V. Effective cardiopulmonary resuscitation in the prehospital phase: the main elements of the experience of implementation // *Pacific Medical Journal*. 2006. No. 1. P. 81–84.
63. Andrews T.I. Autonomic nervous system as a model of neuronal aging the role of target tissues and neurotrophic factors // *Microsc. Res. Tech*. 1996. Vol. 35, No. 1. P. 2–19.
64. Ardell J.L., Massari V.J. Parasympathetic control of the heart. III Neuropeptide Y-immunoreactive nerve terminals synapse on three populations of negative chronotropic vagal preganglionic neurons // *Appl. Physiol*. 2004. Vol. 96. P. 2279–2287.
65. Babich E.V., Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Nitroxidergic neurons in nuclei of the medulla oblongata in hypertensive and normotensive rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009. Vol. 148, No. 2. C. 193–195.
66. Burnstock G., Costa M. Adrenergic neurons, their organization, function and development in the peripheral nervous system. London: Chapman and Hall, 1975. P. 4–18.
67. Cannon W.B., Rosenbluth A. The sensitization of a sympathetic ganglion by preganglionic denervation // *Amer. J. Physiol*. 1936. Vol. 116. P. 408–416.
68. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010. Vol. 149, No. 3. P. 364–368.
69. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Changes in inducible NO synthase in the pial arteries of different diameters in hypertensive rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 152, No. 2. P. 258–261.
70. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Comparative study of catecholaminergic and nitroxidergic neurons in the vasomotor nuclei of the caudal part of the brainstem in rats // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016. Vol. 46, No. 2. P. 229.
71. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. Topochemistry of internuclear and intranuclear interneurons of the vasomotor area in the medulla oblongata of hypertensive rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. T. 160, No. 3. P. 386–389.
72. Goldstein D.S., Hoimes C., Cflnnon R.O. [et al.]. Sympathetic cardioneuropathy in disautonomias // *N. Engel. J. Med*. 1997. Vol. 336, No. 10. P. 696–702.
73. Guski H., Shvaley V.N., Kapelko V.I. Studies on the neurogenic pathogenesis of cardiomyopathy // II Florence Meeting on advances in cardiomyopathies. Florence, Italy, 1997. Vol. 26. P. 24.
74. Narula J., Gerson M., Thomas G.S. [et al.]. (1)(2)(3)I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: The ADMIRE-HEX Study // *J. Nucl. Med*. 2015. Vol. 56, No. 7. P. 1011–1018.
75. Pigolkin Yu.I., Chertok V.M., Motavkin P.A. Age characteristics of the efferent innervation of the pia mater arteries in the human brain // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 1985. Vol. 15, No. 4. P. 343–350.
76. Zipes D.R., Wellens H.J. Sudden cardiac death // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2334–2350.

Поступила в редакцию 29.11.2016.

SUDDEN CARDIAC DEATH AND MORPHOFUNCTIONAL DIAGNOSTICS PREVIOUS AGE NEUROTROPHIC CHANGES OF ORGANISMS

V.N. Shvaley¹, F.N. Rogoza¹, N.A. Tarsky², V.B. Sergienko¹, A.A. Ansheles¹, V.P. Reutov³, A.A. Yudaev⁴

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of Russian Cardiology Research and Production Complex (15a 3th Cherepkovskaya St. Moscow 121552 Russian Federation), ²International University of Nature, Society and Man (19 Universitetskaya St. Dubna 141980 Russian Federation), ³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS (5a Butlerova St. Moscow 117485 Russian Federation), ⁴Moscow Technological University (78 Vernardskogo St. Moscow 119454 Russian Federation)

Summary. Presented the results of morphological and functional studies of the pathogenesis mechanisms of sudden cardiac death (SCD). Proved the hypothesis that susceptibility to SCD determined by the degree denervation changes in the cardiovascular system. The risk of SCD increases in conjunction with the progression of coronary heart disease and the presence of prior changes in the central nervous system and neurodystrophic processes in a body. Functional sympathectomy of the cardiovascular system is the result of age-related involution changes the sympathetic division of the autonomic nervous system in conjunction with a partial deafferentation heart. The method of spectral analysis shows that the sharp decrease in sympathetic activity that is fraught with the SCD, is much faster in hypertensive patients. The likelihood of sudden death associated with social stress and emotional status of the organism, and it is increased in the presence of bad habits and depressive states.

Keywords: cardiac denervation, coronary heart disease, hypertensive disease, time-frequency spectral analysis.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 42–51.

УДК 616.124.2/.127-007.61

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.52-55

Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения

А.Ю. Лазуткина¹, В.В. Горбунов²

¹ Региональная дирекция медицинского обеспечения на Забайкальской железной дороге (672000, г. Чита, ул. Чкалова, 117),

² Читинская государственная медицинская академия (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а)

Представлен результат наблюдения за 7959 работниками локомотивных бригад Забайкальской железной дороги в возрасте от 18 до 66 лет, не страдавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями за исключением гипертонической болезни I степени I–II стадии. У всех респондентов ежегодно осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней. На первом этапе исследования для гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) установили предикторы: артериальная гипертензия, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, субклиническое поражение сонных артерий, индекс массы тела более 25, атеросклероз аорты, гипергликемия и стресс. В настоящей работе представлен следующий этап исследования. Анализом выживаемости определили вероятность и время развития ГМЛЖ от воздействия установленных предикторов – всех и каждого в отдельности. Силу воздействия каждого предиктора оценивали функцией выживания. Показано, что воздействие предикторов реализуется через дисфункцию эндотелия в ГМЛЖ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, поражение органов-мишеней, функция выживания.

В настоящее время гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и самостоятельный объект для терапевтического воздействия, так как она широко распространена среди лиц с артериальной гипертензией (АГ) [3, 4]. Цель исследования: определить вероятность и время развития ГМЛЖ в зависимости от воздействия ее предикторов.

Материал и методы

В исследовании 2008–2013 гг. участвовали 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги в возрасте 18–66 лет ($38,6 \pm 10,3$ года), не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями за исключением гипертонической болезни I-й степени I и II стадий. Всем респондентам, согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК 2008 г. по АГ, ежегодно осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней [3, 4]. На первом этапе исследования выявили 597 случаев ГМЛЖ. Многофакторным регрессионным анализом определили ее предикторы (и их относительный риск): артериальная гипертензия, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима–медиа» сонных артерий более 0,9 мм и/или атеросклеротические бляшки сонных артерий, индекс массы тела (ИМТ) более 25, атеросклероз аорты, гипергликемия и стресс [6]. Для выяснения влияния предикторов ГМЛЖ на выживаемость (вероятность избежать ГМЛЖ) на общей выборке (7959 человек) в программе Statistica 6 выполнен анализ выживаемости с построением таблицы кумулятивной вероятности выживания. Время развития ГМЛЖ в зависимости от воздействия всех и каждого в отдельности из установленных предикторов определили по кривым Каплана–Майера. В регрессионной модели Кокса срав-

нили время жизни лиц, не имевших и имевших ГМЛЖ, с включением в нее всех установленных предикторов. Из них выявляли наиболее значимое влияние на функцию выживания (ФВ) – вероятность отсутствия ГМЛЖ. По кривым Каплана–Майера всех и каждого предиктора определили вероятность и время развития ГМЛЖ.

Результаты исследования

Выживаемость при ГМЛЖ в первый год наблюдения определена в 100 %, к концу исследования – 84,9 % (при статистической значимости ошибки кумулятивной выживаемости до конца наблюдения). Таким образом, за 6 лет кумулятивная вероятность возникновения ГМЛЖ определена в 15,1 %. Графическая оценка влияния всех предикторов ГМЛЖ на ФВ позволила определить критический временной интервал этого исхода. Вначале ФВ плавно снижалась с 300 до 1700 дня и резко падала с 1700 до 2000 дня наблюдения (рис.). Сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших ГМЛЖ, проводили в регрессионной модели Кокса с включением в нее предикторов этого исхода. Значения $\chi^2=1883,86$ и $p<0,0001$ подтвердили ее

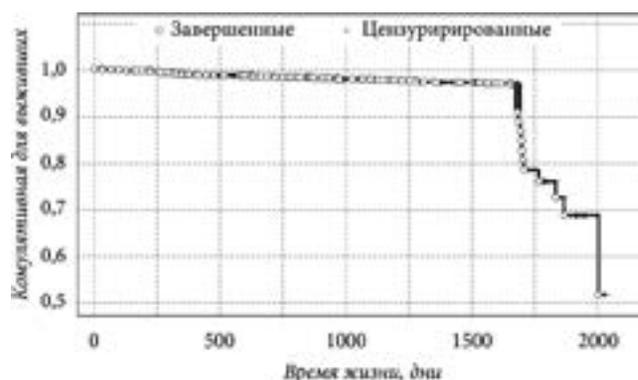


Рис. ФВ при ГМЛЖ в результате воздействия всех предикторов.

Таблица 1

ГМЛЖ: относительный риск и статистическая значимость моделей Кокса и Каплана–Майера

Предиктор ГМЛЖ	ОР ^б	Модель			
		Кокса ^в		Каплана–Майера	
		t	ρ	Z/χ ²	p
Возраст 18–66 лет	27,7	11,60	<0,05	–	–
Возраст 23 и 25 лет ^а	–	–	–	0,09	0,92
Возраст 27–30, 32–35 лет ^а	–	–	–	7,62	0,37
Возраст 36–45 лет	–	–	–	23,38	<0,05
Возраст 46–55 лет	–	–	–	66,12	<0,05
Возраст 56–61 и 63 года ^а	–	–	–	14,85	0,02
ИМТ≥25	4,8	4,32	<0,05	13,32	<0,05
АГ	190,4	13,00	<0,05	41,48	<0,05
Гипергликемия	2,2	1,53	0,31	5,16	<0,05
Психоэмоц. стресс	1,3	1,02	0,37	0,91	0,36
Ретинопатия I–II ст.	8,1	7,57	<0,05	29,18	<0,05
Атеросклероз аорты	7,4	–5,33	<0,05	9,49	<0,05
Сахарный диабет	3,2	4,15	<0,05	12,78	<0,05
ТИМ/АСБ ^б	6,8	5,62	<0,05	9,85	<0,05

^а Отсутствуют цензурированные данные для возрастов 18–22 года, 24 и 26 лет, 31 год и 62 года. Для моделей возрастов указаны значения χ², для модели Каплана–Майера – значения Z.

^б Здесь и в табл. 2: ТИМ – толщина (утолщение комплекса) «интима-медия», АСБ – атеросклеротические бляшки, ОР – относительный риск.

^в В регрессионной модели Кокса оценивался весь возрастной диапазон (18–66 лет).

статистическую значимость. Статистически значимый результат по ρ -критерию установили для предикторов: возраст, АГ, ИМТ более 25, ретинопатия, атеросклероз аорты, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки сонных артерий. Для предикторов гипергликемия и стресс статистически значимый результат получен не был. Методом Каплана–Майера сравнением двух групп для каждого предиктора (при наличии и без него) как самостоятельного эффекта, получили статистически значимые модели для ИМТ более 25, АГ, гипергликемии, ретинопатии, атеросклероза аорты, сахарного диабета, утолщения комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки сонных артерий и для возрастов 36–45, 46–55, 56–61 и 63 лет. Предиктор «стресс» статистически значимый результат не имел (табл. 1).

Зная, что эндотелиальная дисфункция вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных сердечно-сосудистых заболеваний и связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14], сделали вывод, что доклиническая стадия этих заболеваний (в том числе ГМЛЖ [15]) под воздействием факторов риска обусловлена стадийностью эндотелиальной дисфункции [10, 12], а кривые Каплана–Майера отражали ее прогрессирование и этапы развития сердечно-сосудистой патологии. В начале наблюдения кривые не отклонялись от базовой линии: все пациенты «живы», конструктивные и деструктивные процессы в эндотелии у них уравновешены, сосудистых исходов

нет. Со временем деструктивные процессы в эндотелии начинали преобладать. Регистрировались первые клинические проявления – отказы, но они были редки, так как восстановительные процессы в эндотелии имели еще достаточную силу. В это время кривые Каплана–Майера начинали постепенно отклоняться от базовой линии. Данный отрезок на графике был расценен как стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции. В следующий промежуток времени деструктивные процессы начинали превалировать над конструктивными, происходил срыв компенсации и развивалось сердечно-сосудистое событие, которое совпадало со стадией декомпенсации эндотелиальной дисфункции.

Кривые Каплана–Майера показали, что ФВ при воздействии каждого из предикторов – ИМТ более 25, АГ, гипергликемия, ретинопатия, атеросклероз аорты, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима-медия» / атеросклеротические бляшки и возраст – отличалась от ФВ лиц, не имевших такого контакта (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Установлена возрастная инволюция вегетативной нервной системы. Важнейшей особенностью адренергических сплетений симпатической вегетативной нервной системы является их адаптационно-трофическое воздействие на ткани внутренних органов. Со временем в нервной системе происходят возрастные изменения в функционировании ее симпатического и парасимпатического отделов с опережающей инволюцией первого [9]. По расположению в миокарде выделяют терминалы вблизи капилляров, около кардиомиоцитов, рядом с капиллярами и кардиомиоцитами и «свободные» окончания, расположенные в интерстиции. Начиная с 30–35-летнего возраста плотность адренергических нервных сплетений у здоровых людей начинает снижаться. Причины и механизмы возрастной гибели нервных клеток неизвестны [8]. Если к 40-му году жизни убыль плотности нервных сплетений еще невелика, то к 50-летнему возрасту показатель их плотности составляет всего 25–30% от прежнего. В стенке коронарных артерий происходит тот же процесс, преимущественно в зоне атеросклеротических бляшек, где остается лишь ½ объема нервных сплетений. Поражение адренергических волокон в миокарде носит мозаичный характер [7]. После 60–65 лет гистохимическими методами катехоламины в адренергических нервных сплетениях сердца перестают определяться, и обнаруживаются лишь единичные адренергические волокна по ходу кровеносных сосудов и под эпикардом, а основная масса миокарда лишена адаптационно-трофической иннервации. После гибели нервных сплетений происходит пролиферация элементов соединительной ткани, что подтверждено количественными исследованиями гипертрофированного сердца [5, 11]. Эти структурные нарушения усугубляются при АГ. Инволюция симпатической иннервации сердца также заключается в возрастном снижении высвобождения норадреналина в синаптическую щель, которое имеет нелинейный характер, и подтверждено

Таблица 2

Предикторы и их влияние на функцию выживания при развитии ГМЛЖ

Предиктор	Влияние*	t ¹	t ²	t ³
Возраст 36–63 года	t, дни	1000	680	∞
	ФВ, %	100	78	78
Возраст 43 года	t, дни	600	1080	160
	ФВ, %	100	98	0
Возраст 44 года	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	96	90
Возраст 46 лет	t, дни	300	1480	1
	ФВ, %	100	97	84
Возраст 47 лет	t, дни	100	1580	1
	ФВ, %	100	97	58
Возраст 49 лет	t, дни	200	1480	160
	ФВ, %	100	97	61
Возраст 50 лет	t, дни	300	1380	320
	ФВ, %	100	96	0
Возраст 52 года	t, дни	380	1300	1
	ФВ, %	100	96	76
Возраст 53 года	t, дни	350	1330	80
	ФВ, %	100	95	0
Возраст 54 года	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	84	62
Возраст 55 лет	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	80	58
Возраст 56 лет	t, дни	300	1380	1
	ФВ, %	100	77	53
Возраст 57 лет	t, дни	–	1680	1

* t – время действия предиктора: t¹ – время до влияния предиктора на функцию выживания (стадия компенсации эндотелиальной дисфункции), t² – время минимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции), t³ – время максимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия декомпенсации эндотелиальной дисфункции и развития ГМЛЖ).

количественными нейрогистохимическими данными и результатом исследования в определении критических возрастов ГМЛЖ [7, 9]. Одним из основных механизмов описанной инактивации можно назвать перекисное окисление липидов регуляторных нейронов, которое может обрываться самопроизвольно и с помощью антиоксидантов (эндогенных и экзогенных), блокирующих активные формы кислорода, в частности, пероксидный радикал. Так, снижение с возрастом уровня эндогенных антиоксидантов интенсифицирует разрушение нейронных клеточных мембран рефлекторной дуги двухнейронного кардиоваскулярного рефлекса (обеспечивающего переброс крови через систему микроциркуляции), что сопровождается ростом артериального давления и, фактически, запуском процесса старения [1]. Вместе с тем, установлены прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у пожилых пациентов с АГ, связанные с ростом выработки продуктов перекисного окисления липидов и их конечных метаболитов, а также с истощением антиоксидантной системы, сопровождающимся прогрессирующей дисфункцией эндотелия

Предиктор	Влияние*	t ¹	t ²	t ³
Возраст 57 лет	ФВ, %	98	78	63
Возраст 58 лет	t, дни	280	1400	1
	ФВ, %	100	88	61
Возраст 59 лет	t, дни	–	1680	1
	ФВ, %	97	85	66
Возраст 60 лет	t, дни	–	950	730
	ФВ, %	90	90	24
Возраст 61 год	t, дни	200	1480	1
	ФВ, %	100	78	46
Возраст 63 года	t, дни	–	680	1
	ФВ, %	67	67	0
ИМТ≥25	t, дни	200	1480	220
	ФВ, %	100	97	0
АГ	t, дни	1	1680	220
	ФВ, %	100	89	27
Гипергликемия	t, дни	240	1440	220
	ФВ, %	100	95	44
Ретинопатия I–II ст.	t, дни	1	1680	20
	ФВ, %	100	74	24
Атеросклероз аорты	t, дни	1000	680	1
	ФВ, %	100	97	76
Сахарный диабет	t, дни	–	1680	1
	ФВ, %	98	58	31
ТИМ/АСБ	t, дни	–	1500	180
	ФВ, %	96	55	0

и дисбалансом системы «прооксиданты – антиоксиданты» в сторону первых [2].

Таким образом, ГМЛЖ в группе наблюдения развивалась при воздействии определенной комбинации предикторов (табл. 1), что совпадает с результатами других исследований по данной проблематике, обсуждение которых проведено нами ранее [6]. АГ, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки, ИМТ более 25 и атеросклероз аорты значимо связаны с ФВ при ГМЛЖ и оказывают на нее самостоятельное влияние. Предиктор АГ играет определяющую роль в возникновении ГМЛЖ, так как в его отсутствии гипертрофия не развивается, а кривая Каплана–Майера не имеет отклонений от 100 % исходного результата ФВ.

Предикторы ГМЛЖ обладают различным разрушающим эффектом, который можно оценить по ФВ (табл. 2). Слабый разрушающий эффект имеет предиктор «возраст 44 года» (ФВ 90 %), умеренным эффектом – предиктор «возраст» (в диапазоне 36–63, 46 и 52 года) и предиктор «атеросклероз аорты». Сильным

эффектом владеют все остальные предикторы ГМЛЖ (ФВ от 0 до 63 %) за исключением предиктора «стресс», который самостоятельно не вызывает гипертрофии сердца, а реализует свой эффект через взаимодействие с другими предикторами, вероятно, с АГ [3, 13].

Время действия предиктора включает три периода: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации эндотелиальной дисфункции [10, 12]. Стадия компенсации может отсутствовать. Ее не имеют предикторы: возраст 57, 59, 60 и 63 года, АГ, ретинопатия, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки сонных артерий и сахарный диабет. Предикторы АГ и ретинопатия реализуются в ГМЛЖ со дня появления. Предикторы возраст 57, 59, 60 и 63 года, утолщение комплекса «интима–медиа» / атеросклеротические бляшки и сахарный диабет имеют изначально ФВ от 67 до 98 % (табл. 2).

Выводы

ГМЛЖ развилась под воздействием определенной комбинации предикторов, определившей выживаемость в наблюдаемой группе.

Предикторы ГМЛЖ по своим субклиническим характеристикам неоднородны по величине поражающего воздействия, реализации прогрессирующего течения эндотелиальной дисфункции через самостоятельное воздействие или в комбинации с другими предикторами. ГМЛЖ определяется воздействием не только традиционных факторов риска, но и взаимным негативным эффектом пораженных органов-мишеней.

ФВ, как единица измерения силы воздействия предиктора, определяет вероятность наступления события во времени жизни рассматриваемого объекта и дает оценку влияния предикторов на риск развития конкретного исхода. Вместе с тем, графическое изображение течения эндотелиальной дисфункции под воздействием предикторов может стать предметом отдельных прицельных научных исследований биохимических реакций и морфологических изменений, сопровождающих этот процесс.

Авторы выражают благодарность компании MEDESK за оцифровку и формализацию массива исследовательского материала.

References

1. Volobuev A.N., Petrov E.S. Age development of SAD syndrome and primary hypertension // Health & Education Millennium. 2013. Vol. 15, No. 1–4. P. 360–361.
2. Grebenkina I.A., Popova A.A., Yakovleva I.V. [et al.]. Criterion of progressive endothelial dysfunction in hypertensive patients // Siberian Medical Review. 2011. Vol. 71, No. 5. P. 13–17.
3. Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of Russian Medical Society on arterial hypertension and of Society of Cardiology of Russian Federation // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008. Vol. 7, No. 6. Appx. 2. P. 1–32.
4. Cardiovascular Prevention. Recommendations of Society of Cardiology of Russian Federation // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011. Vol. 10, No. 6. Appx. 2 P. 1–64.
5. Kilessa V.V. Myocardial infarction – a consequence of the redistribution of intracardiac blood microcirculation? // Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik. 2010. Vol. 13, No. 4. P. 209–213.
6. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Risk factors and progression of left ventricular hypertrophy // Saratov Journal of Medical

- Scientific Research. 2015. No. 2. P. 141–145.
7. Stropus R.A. Cholinergic and adrenergic innervation of the heart and its changes in cardiovascular pathology: thesis abstract, MD. M., 1982. 35 p.
8. Shvalev V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morphological bases of cardiac innervation. M.: Nauka, 1992. 365 p.
9. Shvalev V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system // Kardiologiya. 2001. No. 2. P. 10–14.
10. Aird W.C. Endothelium as an organ system // Crit. Care. Med. 2004. Vol. 32 (5 Suppl.). P. S271–279.
11. Borchard F. The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart: biochemical, histochemical, electron-microscopic and morphometric studies. Normal and Pathologic Anatomy Series (Vol. 33). Thieme, 1978. 68 p.
12. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A. [et al.]. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2004. Vol. 50, No. 8. P. 911–916.
13. Pickering T.G. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease // Curr. Hypertens. Rep. 2001. No. 3. P. 249–254.
14. Schachinger V., Britten MB., Zeiger AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. 2000. No. 101. P. 1899–1906.
15. Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M. [et al.]. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension // Current Hypertension Reports. 2006. Vol. 8, No. 3. P. 212–218.

Поступила в редакцию 23.09.2015.

LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL HYPERTROPHY: THE PROBABILITY OF OCCURRENCE AND DURATION

A.Yu. Lazutkina¹, V.V. Gorbunov²

¹ Regional management office of medical supply on Trans-Baikal Railway (117 Chkalova St. Chita 672000 Russian Federation), ² Chita State Medical Academy (39a Gorkogo St. Chita 672090 Russian Federation)

Objective. The objective is to determine the probability and time of development of left ventricular myocardial hypertrophy (LVMH), depending on the impact of its predictor.

Methods. The study of 2008–2013 involved 7959 workers aged 18–66 years of locomotive brigades of Trans-Baikal Railway, who suffered from cardiovascular diseases with the exception of essential hypertension 1 degree of stage I–II. We searched for risk factors, target lesions of cardiovascular disease with determination from among the predictors of LVMH.

Results. In the first stage of research for LVMH established the following predictors: hypertension, age, retinopathy, diabetes, thickening of the complex «intima-media» more than 0.9 mm / atherosclerotic plaques of carotid arteries, body mass index greater than 25, aortic atherosclerosis, hyperglycemia and stress. The second stage was analyzed the survival function. Graphical evaluation of Kaplan-Meier method showed that it was dependent on the body mass index, presence of hypertension, hyperglycemia, retinopathy, arteriosclerosis of the aorta, carotid arteries subclinical and age. Stress as an independent risk factor had no value.

Conclusions. Predictors of LVMH in its subclinical characteristics are heterogeneous in size damaging impact, the implementation of progressive course of endothelial dysfunction through an independent impact, or in combination with other predictors. LVMH is determined by the influence of not only traditional risk factors, but also the mutual negative effect of target organ damage.

Keywords: cardiovascular diseases, risk factors, target lesions, survival function.

УДК 618.2-06:616-002.5(575.2)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.56-58

Анализ состояния репродуктивного здоровья беременных женщин с туберкулезом в Кыргызстане

Ж.М. Насирдинова, М.С. Мусуралиев

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева (Кыргызская Республика, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92)

Проведен анализ 45 историй родов, акушерских и перинатальных исходов у беременных женщин с туберкулезом, поступивших в городской перинатальный центр Бишкека с 2005 по 2015 г. Легочный туберкулез диагностирован в 31 (69%), внелегочный – в 5 (11%) наблюдениях, сочетанные формы заболевания обнаружены у 4 (9%), малые и большие остаточные изменения – у 5 (11%) человек. Открытая форма легочного туберкулеза зарегистрирована в 39% случаев. У 58% беременных заболевание было диагностировано впервые. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения способствуют благоприятному исходу беременности у женщин, страдающих туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез легких, внелегочный туберкулез, роды, перинатальный период.

В Кыргызской Республике за последние десятилетия показатель материнской смертности оставался высоким – 33,4–77,2 на 100 000 живорождений – и не имел тенденции к снижению [2, 3, 7]. В рамках реализации целей Саммита тысячелетия, где в составе 189 стран Кыргызстан подписал Декларацию тысячелетия по улучшению положения человечества во всем мире, по борьбе с ВИЧ и СПИДом, малярией и туберкулезом. В Кыргызской Республике реализуется государственная политика по охране репродуктивного здоровья, которая предусматривает выполнение «Программы по улучшению перинатальной помощи в Кыргызской Республике на 2008–2017 годы», утвержденной приказом Министерства здравоохранения № 315 от 2008 г. В литературе ближнего и дальнего зарубежья широко освещены проблемы диагностики, ведения беременности, взаимовлияния, лечения и решение вопросов прерывания беременности при туберкулезе у женщин [9, 10, 12–15]. Исследования Т.Б. Мамбетова [11] показали, что туберкулез у женщин репродуктивного возраста в Кыргызстане встречается в 140 случаях на 100 000 соответствующего населения. Причем общая частота генитального туберкулеза по отношению к общему числу женщин, больных туберкулезом, в Кыргызской Республике составила 3,5% [6]. Однако за последние 50 лет в отечественной литературе исследований, посвященных туберкулезу при беременности, практически не встречается [4, 6].

Целью настоящей работы стал анализ репродуктивного здоровья беременных женщин, страдающих туберкулезом.

Материал и методы

На базе городского перинатального центра Бишкека выполнено ретроспективное и проспективное изучение 45 случаев беременности в сроке 30–42 недель у женщин 20–38 лет, страдавших туберкулезом, за

Насирдинова Жылдыз Мамытовна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 КГМА; e-mail: najma7@mail.ru

2005–2015 гг. (основная группа). Анализировались данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований, рентгенографии органов грудной клетки, результатов микробиологического анализа и консультаций фтизиатров. Группой сравнения (контроля) послужили 40 беременных аналогичного возраста с сопоставимыми сроками гестации без соматической патологии, поступивших в родильный блок городского перинатального центра Бишкека в апреле–июле 2015 г.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005) туберкулезные поражения органов были разделены на следующие группы:

1. Легочная форма.
2. Внелегочная форма.
3. Легочные и внелегочные поражения.
4. Большие и малые остаточные изменения.

Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их стандартных отклонений.

Результаты исследования

В основной группе две женщины контактировали с мужьями, больными туберкулезом, пять человек имели туберкулез в анамнезе, восемь (17,8%) не состояли на учете в центрах семейной медицины. В 24 случаях (53,3%) пациентки проживали в новостройках (одна женщина оказалась бездомной), причем большинство (30 человек) составляли приезжие из регионов. 35 беременных нигде не работали, 3 были студентками столичных вузов и 7 работали на предприятиях.

Легочный туберкулез диагностирован в 31 (69%), внелегочный – в 5 (11%) наблюдениях, сочетанные формы заболевания обнаружены у 4 (9%), малые и большие остаточные изменения – у 5 (11%) человек. Частота поражения легких, таким образом, достигла 78%. Среди легочного туберкулеза выделены диссеминированные поражения: две милиарные формы, диагностированные на 28-й и 31-й неделях беременности. В остальных наблюдениях верифицирован

Таблица

Акушерские исходы у беременных с туберкулезом (n=41)

Группа	Роды				Общая кровопотеря, мл	Дородовое излитие вод		Родовая слабость		Травмы родовых путей	
	срочные		преждевременные			абс.	%	абс.	%	абс.	%
	абс.	%	абс.	%							
Основная	35	85,3	6	15,0	187,0±16,1	17	41,5	8	19,5	14	34,0
Контроль	40	100,0	–	–	149,0±5,5	–	–	–	–	11	27,5

инфильтративный туберкулез в фазе распада с бактериемией у 39% больных (12 женщин). Среди внелегочного туберкулеза лидировал экссудативный плеврит (4 случая), по одному случаю пришлось на туберкулезный менингит и туберкулез бедренной кости (после операции). В двух наблюдениях инфильтративный туберкулез легкого сочетался с экссудативным плевритом и еще в двух: милиарное поражение легких – с менингоэнцефалитом. Течение заболевания у трех беременных осложнилось кахексией (при милиарном поражении легких в сочетании с менингоэнцефалитом – 2 случая, при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких – 1 случай). У 34 женщин основной группы также имелась анемия различной тяжести, у четырех – сопутствующие хронические заболевания почек (пиелонефрит и гломерулонефрит).

Всем беременным основной группы, начиная со 2-го триместра, проводилась терапия по программе ВОЗ Directly observed treatment short course (DOTS). В одном случае при лекарственно-устойчивом фиброзно-кавернозном туберкулезе у женщины 29 лет из-за отказа от лечения поздний послеродовой период закончился летальным исходом. Второй летальный исход на 30-й неделе беременности зарегистрирован у женщины 31 года с туберкулезным менингоэнцефалитом вследствие поздней диагностики и, соответственно, позднего начала лечения. Пять беременных, перенесших туберкулезное поражение органов и клинически излеченные, были отнесены, как указано ранее, в группу больших и малых остаточных изменений.

В 26 случаях (58%) туберкулез при данной беременности был диагностирован впервые: у 4 женщин – до 14-й недели, у 9 женщин – на 14–27-й неделе, у 13 женщин – на 28–36-й неделе гестации. Тем не менее в 35 случаях доношенной беременности и при 6 преждевременных родах констатируется удовлетворительное состояние новорожденных на фоне DOTS (здесь не учтены два мертворожденных и два случая материнской смерти). Средний вес детей, родившихся у матерей с туберкулезом, значительно отличался от контроля: 3142 ± 128 и 3432 ± 38 г, соответственно. Рост при рождении детей основной группы также меньше контрольных значений: $48,6 \pm 0,7$ и $50,6 \pm 0,2$ см. Аналогичную динамику продемонстрировала и шкала Апгар: $7,1 \pm 0,1$ и $8,4 \pm 0,1$ балла. Следует отметить, что у пяти детей основной группы диагностирован

синдром задержки развития плода II–III степени, и каждому четвертому ребенку потребовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В основной группе четырем женщинам понадобилось оперативное родоразрешение, почти в половине случаев происходило родовое излитие околоплодных вод, чаще, чем в контроле, регистрировались травмы половых путей. В одном случае беременность осложнилась преэклампсией легкой степени, в одном – гестационными отеками без протеинурии, в еще в одном – гепатозом беременных. Общая кровопотеря в родах между группами не имела статистически достоверной разницы (табл.).

Обсуждение полученных данных

Установлено негативное влияние туберкулеза на репродуктивную функцию женщины и исход родов. Результаты проведенного исследования в целом согласуются с данными литературы [1, 5, 8–13, 15]. Так, легочные поражения были выявлены в подавляющем числе наблюдений. Большинство беременных, страдавших туберкулезом, происходило из социально уязвимых групп населения. Акушерские осложнения (ранее излитие околоплодных вод, преждевременные роды, слабость родовой деятельности) достоверно чаще встречались у больных туберкулезом. В основной группе частота задержки развития плода доходила до 12,2%, сочетаясь с низкой оценкой жизненных параметров по шкале Апгар. Показаниями для планового оперативного родоразрешения в двух случаях послужили анатомически несостоятельные рубцы на матке, в одном случае – синдром задержки развития плода, фетоплацентарная недостаточность и сопутствующая патология (хронический пиелонефрит единственной почки, туберкулема легкого и вирусный гепатит С). В одном случае потребовалось экстренное оперативное родоразрешение по поводу осложнения в родах при клинически узком тазе. Летальный исход зарегистрирован в 4,5% наблюдений. При своевременной диагностике туберкулеза и адекватной специфической терапии можно отметить удовлетворительное состояние детей в постнатальном периоде, все они были рождены без видимой патологии и уродств, а также без тяжелых акушерских осложнений в родах и в послеродовом периоде.

Заключение

В случаях с летальным исходом, учитывая тяжесть и обширность поражения органов при туберкулезе у беременных, можно констатировать поздние обращаемость и диагностику заболевания. Отсутствие приверженности к терапии усугубило тяжесть течения инфекции, что непосредственно отражалось на исходе родов. В связи с этим возрастает актуальность профилактики туберкулеза среди населения, особенно на уровне первичного звена лечебных учреждений, со своевременной диагностикой и, при необходимости, прерыванием беременности на ранних стадиях заболевания. В центрах семейной медицины необходимо проводить полноценную диспансеризацию беременных, живущих в новостройках, где сосредоточено наибольшее количество женщин из социально-уязвимых групп, и проявлять особую настороженность в отношении туберкулеза органов дыхания.

References

1. Borisova M.I., Savitskaya N.G. Tuberculosis detection in a birth center // Tuberculosis and socially significant diseases. 2015. No. 1. P. 40–43.
2. Bolbochan O.A., Ishen-kyzy G. Maternal mortality in Kyrgyzstan // Kyrgyzstan Medicine. 2012. No. 4. P. 27–28.
3. Vasilevskiy M.G., Vasilevskaya N.M., Ibraimova D.D. Epidemiology of maternal mortality // Kyrgyzstan Medicine. 2013. No. 1. P. 42–45.
4. Zabiroyov G.I. The effect on the offspring of tuberculous process, the mother bacterial therapy in pregnancy (experimental and clinical data): thesis, PhD. Frunze, 1966. 179 p.
5. Zaykov S.V. Pregnancy and tuberculosis // Medical Aspects of Women's health. 2010. No. 3. P. 5–11.
6. Ibraeva A.A. Reproductive function of women with tuberculosis in Kyrgyzstan: thesis, PhD. Bishkek, 2012. 112 p.
7. Ishenaliyeva Ch.A., Chernova N.E. Analysis of maternal mortality in the country for 1997 // Collection of scientific articles of RI A and P KR. Bishkek, 1998. P. 30–37.
8. Kayukova S.I. Interference of pregnancy, childbirth, postpartum period and pulmonary tuberculosis in women in a metropolis: thesis, PhD. M., 2005. 148 p.
9. Kovganko P.A. Effect of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis on pregnancy, delivery and perinatal outcomes: thesis, MD. M., 2005. 268 p.
10. Maiseenko D.A., Egorova A.T. Active pulmonary tuberculosis and pregnancy: clinical case on medical interruption // RMJ. 2013. No. 14. P. 766.
11. Mambetov K.B. Features of the hormonal profile and the quality of life in women of reproductive age, patients with pulmonary tuberculosis: thesis abstract, PhD. Bishkek, 2013. 28 p.
12. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Valeeva G.A. Interference of tuberculosis and pregnancy: is it possible to overcome the negative trends? // Medical Almanac. 2015. No. 4. P. 72–75.
13. Taimbetova T. Pregnancy and tuberculosis. Taldykorgan, 2011. 5 p.
14. Bergeron K.G., Bonebrake R.G., Gray C.J. Tuberculosis in pregnancy: current recommendations for screening and treatment in USA // Expert. Activ. Infect. Ther. 2004. No. 2 (4). P. 598.
15. Toyota E., Mikoura S., Miyazawa H. Management of tuberculosis in pregnancy and puerperium // Kekkaku. 2002. Vol. 77, No. 11. P. 703–708.

Поступила в редакцию 11.11.2016.

THE ANALYSIS OF THE REPRODUCTIVE HEALTH CONDITION IN PREGNANT WOMEN WITH TUBERCULOSIS IN KYRGYZSTAN

J.M. Nasirdinova, M.S. Musuraliev
I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (92 Akhunbaev St. Bishkek 720020 Kyrgyz Republic)

Objective. The study objective is an analysis of the reproductive health condition in pregnant women with tuberculosis.

Methods. Conducted the analysis of 45 labor and delivery reports, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with tuberculosis, arrived in Bishkek Perinatal Center from 2005 to 2015.

Results. Pulmonary tuberculosis was diagnosed in 31 (69%), extrapulmonary – 5 (11%) cases, combined forms of the disease were detected in 4 (9%), small and large residual changes – in 5 (11%) patients. Open form of pulmonary tuberculosis recorded in 39% of cases. In 58% of pregnant women the disease was diagnosed for the first time.

Conclusions. Determined the negative influence of tuberculosis on the reproductive function of women and birth outcomes. In family practice centers, it is necessary to conduct a full medical examination of pregnant women living in new buildings, where the largest number of women from socially vulnerable groups and be particularly alert to respiratory tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, birth, perinatal period.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 56–58.

УДК 618.19-007.17-004-073.7

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.58-61

Возможности предоперационной диагностики склерозирующего аденоза молочной железы

Ю.П. Мордвинов¹, В.И. Апанасевич^{2, 3}, Ю.Ю. Болтаев²

¹ Маммологический центр (690021, г. Владивосток, ул. Калинина, 18а), ² Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), ³ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Предоперационная диагностика склерозирующего аденоза молочной железы затруднительна, так как заболевание не имеет специфической картины при сонографии и маммографии. Как возможный критерий дифференциального диагноза склерозирующего аденоза и рака молочной железы можно указать наличие пальпируемого образования при от-

Апанасевич Владимир Иосифович – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ТГМУ; e-mail: oncolog222@gmail.com

существовании патологических находок в ультразвуковом и рентгенологическом исследованиях. Несомненную пользу имеет доплерография при сонографии: отсутствие усиления рисунка сосудистой сети позволяет сделать вывод о доброкачественном характере процесса. При наличии оценки по 4-й категории BI-RADS требуется гистологическая верификация диагноза.

Ключевые слова: сонография, маммография, категории BI-RADS.

Склерозирующий аденоз (СА) молочной железы не имеет специфической клинической, рентгенологической и ультразвуковой картины. Соответственно, у онкологов-маммологов нет возможности ставить предварительный диагноз «склерозирующий аденоз» [2]. Данное заключение может быть основано только на результатах гистологического исследования. Предварительный диагноз, в случае наличия пальпируемого образования, звучит в большинстве случаев как «очаговое образование доброкачественного характера» или «подозрение на злокачественное новообразование». В отечественной практике нередко встречается более обобщающая и наименее специфическая формулировка – «локализованный фиброаденоматоз». Из-за схожести рентгенологических и ультразвуковых признаков СА и злокачественных новообразований молочной железы, пациентам нередко назначается оперативное лечение со срочным или плановым гистологическим исследованием.

Согласно современной классификации ВОЗ [7], СА относится к доброкачественным видам пролиферации эпителия молочной железы. Выделяют склерозирующий, апокриновый и микрогландулярный виды аденоза. Среди всех доброкачественных изменений молочной железы на долю СА приходится около 28% [6]. Связи между этим заболеванием и риском развития рака молочной железы не установлено. Naagensen определял СА как «феномен фазы менструального цикла жизни», предполагая, что эстрогены индуцируют пролиферацию эпителия, что предрасполагает к развитию аденоза и других эпителиальных опухолей [3]. Так же есть данные о том, что пациенты с верифицированным СА имеют удвоенный риск развития рака молочной железы [6].

Клинически СА в большинстве случаев протекает бессимптомно. Возможно наличие пальпаторно определяемого очагового уплотнения. Рентгенологическая картина СА чаще всего характеризуется сгруппированными микрокальцинатами, фокусной асимметрией, локальным повышением плотности железистого рисунка без четких контуров. Данную симптоматику приходится дифференцировать с симптоматикой доброкачественных изменений молочной железы (послеоперационными рубцами, радиальным рубцом, стеатонекрозом) и злокачественными образованиями (карциномой эпителия протоков *in situ*, тубулярной карциномой, инвазивным лобулярным или протоковым раком) [2, 3].

Ультразвуковая картина СА в основном представлена очаговым образованием с нечеткими контурами (хотя в ряде случаев они могут быть и четкими),

неправильной формы. Также она может характеризоваться очагом повышенной эхоплотности с ультразвуковой тенью, сгруппированными кистами и расширенными протоками. В редких случаях удается определить локальные скопления микрокальцинатов. Дифференциальную диагностику следует проводить с доброкачественными рубцовыми изменениями, фиброаденомами, стеатонекрозом и злокачественными новообразованиями [1, 2, 3]. В большинстве случаев СА пациентам по данным маммографии и сонографии присваивается 4-я категория по критериям BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Американского сообщества радиологии (American College of Radiology) [1].

Гистологически при СА, несмотря на сжатую искаженную картину железистых структур, отмечается сохранность общей тубулярной архитектоники железистых структур с отсутствием атипии. Процесс идентифицируется по сохранению базальной мембраны и обязательному присутствию миоэпителиальных клеток, выявляемых иммуногистохимическим методом [4]. Цитологические особенности склерозирующего аденоза включают в себя наличие доброкачественных протоковых клеток, ацинарных листов, разбросанных отдельных эпителиальных клеток, апокриновой метаплазии, гиалинизированных фрагментов. Цитологически склерозирующий аденоз трудно отличить от других доброкачественных изменений, таких как фиброаденома, аденомиоэпителиома и др. [5].

Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты предоперационного обследования 18 пациенток в возрасте 28–51 года, которым в 2011–2015 гг. было проведено оперативное лечение в ООО «Инномед плюс» и в хирургическом отделении Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи с последующим гистологическим заключением «склерозирующий аденоз». Женщины проходили предоперационное обследование в ООО «Маммологический центр». Сонография молочных желез выполнена в 18, маммография – в 15 случаях (3 пациенткам младше 36 лет проводилась только сонография). Для ультразвукового исследования использовался аппарат Mindray DC-3 с линейным датчиком на 7,5 МГц, для маммографии – GE Senographe 2000D. Описание во всех случаях дополнялось цветовым и энергетическим доплеровским картированием. Результаты оценивались в соответствии с критериями

BI-RADS. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней величины (M), среднеквадратичного отклонения (δ), ошибка средней арифметической, относительных величин и их ошибок.

Результаты исследования

Жалобы на наличие очагового образования в молочных железах предъявляли 8, жалобы только на болезненные ощущения в молочных железах – шесть женщин. В 4 случаях жалобы отсутствовали (обращение с профилактической целью). При физикальном осмотре у 13 человек определялись очаговые образования, локализовавшиеся преимущественно в наружных квадрантах. У пяти пациенток при пальпации данных о наличии очаговых образований получено не было.

Сонографически в 8 наблюдениях определялись округлые или овальные тени с четкими ровными контурами, диаметром 0,7–2,5 см. Они были расценены как фиброаденомы с присвоением 3-й категории BI-RADS. У трех человек лоцировались анэхогенные, округлые и овальные образования диаметром 0,3–2,8 см, верифицированные как кисты (3-я категория BI-RADS). У трех пациенток определялись участки сниженной эхогенности с нечетким рисунком железистой ткани, не имевшие четких контуров, неправильной формы, 0,9–1,9 см в поперечнике. Данные находки были расценены как «подозрение на злокачественное новообразование» с присвоением 4-й категории BI-RADS. Еще у одной пациентки определялась киста размером 1,8×1,3×1,2 см, внутри которой располагалось пристеночное эхогенное округлое образование размером 1×1×0,5 см, что было расценено как цистаденома с подозрением на злокачественное новообразование – 4-я категория BI-RADS. Только в трех случаях при ультразвуковом исследовании очаговых образований в молочной железе найдено не было – 1–2-я категория BI-RADS (табл. 1).

При маммографии у 6 человек обнаружены округлые образования с четкими ровными контурами, диаметром 0,3–3 см, расцененные как фиброаденомы или кисты молочных желез – 3-я категория BI-RADS. У двух пациенток определялись локализованные участки железисто-фиброзной ткани с нечеткими

контурами, размерами 1,5–2,0 см – локализованный фиброаденоматоз (3-я категория BI-RADS). В двух случаях были выявлены очаговые образования с тенденцией к конвергенции без четких контуров, до 2–2,5 см в поперечнике, подозрительные на злокачественность – 4-я категория BI-RADS. У одной женщины на участке молочной железы размером около 1,5 см определялись сгруппированные микрокальцинаты – подозрение на злокачественное новообразование (4-я категория BI-RADS), при этом ни пальпаторно, ни сонографически образование не выявлялось (цитологическое исследование не проведено). В четырех наблюдениях данных о наличии очаговых изменений не получено – 1–2-я категория BI-RADS (табл. 2).

Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнена 17 пациенткам. Цитологическая картина в 11 случаях (64,7±11,6% наблюдений) была представлена железистоподобными структурами с пролиферацией, в трех случаях (17,65±9,2% наблюдений) – железистоподобными структурами с дистплазией II–III степени и в трех случаях (17,65±9,2% наблюдений) – мозоливыми тельцами и апокриновым эпителием без атипии. При доплеровском картировании ни в одном наблюдении в зоне образований кровотока не выявлено.

Обсуждение полученных данных

Всего по результатам маммографии и сонографии было выявлено пять человек (27,8±10,5% наблюдений) с подозрением на ЗНО. У 11 женщин клинически диагностированы доброкачественные образования и у двух – данных о наличии патологических очагов получено не было (очаговые образования здесь определялись при пальпации). Обращает на себя внимание довольно высокая доля (23,1%) ложноотрицательных результатов при сонографии при наличии пальпируемого образования. Однако при формулировке предоперационного диагноза как «непальпируемое образование» у всех пяти пациенток ведущим методом диагностики оказалась именно сонография (табл. 1). При маммографии число ложноотрицательных заключений также оказалось высоким – 27,3% (табл. 2). Аналогичные цифры получены и при непальпируемых образованиях, впрочем, следует учесть, что эта категория диагнозов верифицирована за счет

Таблица 1

Пальпаторная и сонографическая характеристики очагов склерозирующего аденоза

Очаги	Кол-во пациентов		Образование при сонографии			
			наличие		отсутствие	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
Пальпируемые	13	72,2±10,5	10	76,9±11,7	3	23,1±11,7
Непальпируемые	5	27,8±10,5	5	100,0	0	0
<i>Всего:</i>	18	100,0	15	83,3±8,8	3	16,7±8,8

* Здесь и в табл. 2 и 3: M±δ.

Таблица 2

Пальпаторная и маммографическая характеристики
очагов склерозирующего аденоза

Очаги	Кол-во пациентов		Образование при маммографии			
			наличие		отсутствие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пальпируемые	11	73,3±11,4	8	72,7±13,4	3	27,3±13,4
Непальпируемые	4	26,7±11,4	3	75,0±21,6	1	25,0±21,6
Всего:	15	–	11	73,3±11,4	4	26,7±11,4

Таблица 3

Оценка данных сонографии и маммографии
при склерозирующем аденозе в соответствии
с категориями BI-RADS

Категория	Количество наблюдений			
	при сонографии		при маммографии	
	абс.	%	абс.	%
1–2	3	16,7±8,8	4	26,7±11,4
3	11	61,1±11,5	8	53,3±12,9
4	4	22,2±9,8	3	20,0±10,3
Всего:	18	100,0	15	100,0

сонографии, и только у одной пациентки диагноз при непальпируемом очаге был сформулирован на основании только маммографии.

При оценке соответствия данных маммографии и сонографии при склерозирующем аденозе оказалось, что 3-я категория BI-RADS, соответствующая доброкачественному новообразованию, была определена более чем в половине наблюдений. Четвертая категория была присвоена практически каждой пятой пациентке. Ложноположительный результат встречался примерно с одинаковой частотой как при маммографии, так и при сонографии (табл. 3).

Заключение

Диагностика склерозирующего аденоза крайне трудна, так как заболевание не имеет специфических диагностических критериев, маскируясь или под злокачественное новообразование или не проявляя себя при классических методах визуализации (сонография, маммография). Учитывая результаты проведенного исследования, мы рекомендуем обязательное доплеровское картирование очагов в молочной железе, как один из важных критериев дифференциальной диагностики склерозирующего аденоза и злокачественных новообразований. При оценке образования по 4-й категории BI-RADS все усилия необходимо направить на получение гистологической характеристики патологического процесса.

References

1. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system atlas. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2013. BI-RADS: ultrasound, 2nd ed.

2. Cucci E., Santoro A., Gesù C. [et al.]. Sclerosing adenosis of the breast: report of two cases and review of the literature // Polish Journal of Radiology. 2015. Vol. 80. P. 122–127.
3. Gunhan-Bilgen I., Memis A., Ustun E.E. [et al.]. Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation // Eur. J. Radiol. 2002. Vol. 44, No. 3. P. 232–238.
4. Myong J.H., Choi B.G., Kim S.H. [et al.]. Imaging features of complex sclerosing lesions of the breast // Ultrasonography. 2014. Vol. 33, No. 1. P. 58–64.
5. Sreedharanunni S., Das A., Veenu S. [et al.]. Nodular sclerosing adenosis of breast: a diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology // Journal of Cytology. 2013. Vol. 30, No. 1. P. 49–51.
6. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. [et al.]. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2014. Vol. 144, No. 1. P. 205–212.
7. WHO classification of the breast. IARC/World health organization of tumors / Likhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. [et al.]. Lyon, France: WHO Press, 2012. 432 p.

Поступила в редакцию 04.07.2016.

FEATURES OF PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF THE BREAST SCLEROSING ADENOSIS

Yu.P. Mordvinov¹, V.I. Apanasevich^{2,3},
Yu.Yu. Boltaev²

Breast Care Centre (18a Kalinina St. Vladivostok 690021 Russian Federation), Regional Clinical Centre of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uboevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation), Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Objective. The clinical, sonographic and mammographic symptoms in breast sclerosing adenosis were analyzed.

Methods. The study included 18 patients 28–51 years with histologically confirmed diagnosis of 'sclerosing adenosis'. In addition to sonography and mammography used Doppler and clinical evaluation process for BI-RADS categories.

Results. Under the 3rd BI-RADS category has got most determined preoperatively entities: 53.3% for mammography and 61.1% for sonography. BI-RADS category 4 has been assigned to each of the fifth observation. The absence of any pathological changes in mammography was noted in 4 patients, while sonography – in 3 patients. Doppler contouring showed no amplification of the vasculature in all cases.

Conclusions. As a possible criterion for differential diagnosis of sclerosing adenosis and breast cancer it can be indicated the presence of palpable formation in the absence of pathological findings on ultrasound and X-ray studies. Doppler sonography has certain advantages: the absence of the gain pattern of the vasculature leads to the conclusion benign nature of the process. With the grade of the 4th BI-RADS category it is necessary to conduct the histologic diagnosis verification.

Keywords: sonography, mammography, BI-RADS categories.

УДК 616.62-006-089.844-089.168.1-06

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.62-63

Анализ осложнений после гетеротопической илеоцистопластики и их лечение

Р.Р. Погосян¹, М.И. Васильченко², М.В. Забелин¹, И.В. Семенякин³

¹ Медицинский институт усовершенствования врачей Московского государственного университета пищевых производств (125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11), ² Городская клиническая больница № 68 (109263, г. Москва, ул. Шкулева, 4), ³ Городская клиническая больница № 50 (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21)

Проанализированы результаты хирургического лечения с выполнением цистэктомии и различных видов деривации мочи у 105 пациентов 65–80 лет, страдавших раком мочевого пузыря на стадии T₂₋₄N₀₋₂M_{0-x}. В раннем послеоперационном периоде у 38 пациентов (36,2%) возникли следующие осложнения: динамическая кишечная непроходимость и длительный парез кишечника, лимфоцеле, несостоятельность уретеро-кишечных и межкишечных анастомозов, мочевого перитонит, а также обострение хронического пиелонефрита. Своевременные оперативные и консервативные мероприятия позволили в полном объеме купировать осложнения.

Ключевые слова: цистэктомия, деривация мочи, осложнения.

Цистэктомия с последующей кишечной пластикой мочевого резервуара считается одной из наиболее сложных и травматичных операций в урологии с высоким риском осложнений, частота которых достигает 50%, а послеоперационная смертность составляет 2,3–26,9% [2, 5]. Наиболее частые осложнения здесь: парез кишечника, ранняя спаечная кишечная непроходимость, несостоятельность межкишечных и уретеро-кишечных анастомозов, некроз дистальных отделов мочеточников, уретерогидронефроз, пиелонефриты, длительная лимфорей, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда. Осложнения раннего послеоперационного периода в большей степени зависят от травматичности вмешательства, а поздние осложнения – в основном от метода деривации мочи [1, 3].

В 1992 г. Р. Clavien et al. [4] предложили общие принципы классификации осложнений оперативных вмешательств, основанные на 4-уровневой оценке тяжести состояния пациентов. В последующем классификация претерпела существенные изменения за счет увеличения числа степеней тяжести и удельного веса жизнеугрожающих осложнений, требующих интенсивного лечения. Был сделан особый акцент на отдаленные перспективы для больного посредством введения понятия предполагаемой или возможной потери функции, применимой к каждому типу осложнений (табл.).

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 105 больных 65–80 лет (93 мужчины и 12 женщин) с раком мочевого пузыря стадии T₂₋₄N₀₋₂M_{0-x}, оперированных в объеме цистэктомии и кишечной гетеропластики. Стандартная лимфаденэктомия выполнена в 60, расширенная – в 30 наблюдениях. Стадии инвазии опухоли T₂ диагностирована у 22, T₃ – у 73 и T₄ – у 10 больных. В 78 случаях верифицирован

Семенякин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи ГКБ № 50; e-mail: iceig@mail.ru

переходно-клеточный тип опухоли, в 20 – плоскоклеточный рак и в 7 – аденокарцинома. В 35 случаях процесс имел рецидивный характер. У 5 пациентов к моменту операции регистрировался односторонний, а у 3 – двусторонний гидронефроз. Методы отведения мочи распределились следующим образом: гетеротопическая пластика мочевого пузыря по М.И. Васильченко и др. осуществлена в 35, гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса (собственная методика) – в 35 и операция формирования илеокондуита по Bricker – в 35 случаях.

Результаты исследования

Хирургические осложнения I степени (обострения хронического пиелонефрита), которые возникли у 10 человек (9,5%), были купированы консервативной антибактериальной терапией.

Осложнения II степени, определяемые как потенциально жизнеугрожающие и требующие вмешательства или увеличения сроков госпитализации более чем в два раза, разделяют на две подгруппы в зависимости от инвазивности их лечения: а – требующие только медикаментозного лечения, б – требующие инвазивных процедур. К осложнениям степени IIa были отнесены динамическая кишечная непроходимость и длительный парез кишечника, возникшие у 10 больных (9,5%) и купированные продленным «эпидуральным блоком» и комплексом консервативных методов в 8 случаях. Осложнения степени IIb были диагностированы у 11 человек (10,5%). Так, расширенная тазовая лимфаденэктомия привела к формированию лимфоцеле в восьми случаях, в связи с чем выполнялись пункция и дренирование при помощи нефростомического дренажа под ультразвуковым наведением. Также сюда была отнесена несостоятельность уретеро-кишечных анастомозов у 3 больных.

Осложнения III степени, которые характеризуются длительной нетрудоспособностью или требуют резекции органа, диагностированы в 7 наблюдениях (6,7%).

Таблица

Классификация хирургических осложнений

Степень	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимые терапевтические режимы: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную у постели больного
II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных, для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание
III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства
IIIa	Вмешательства без общей анестезии
IIIb	Вмешательства под общей анестезией
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС*), требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа)
IVb	Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного
Индекс d	Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс d (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот индекс указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения

* Кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Сюда нами была отнесена ранняя спаечная непроходимость у двух пациентов (потребовавшая релапаротомии, ревизии брюшной полости и ликвидации странгуляций) и несостоятельность уретеро-кишечных анастомозов, возникшая у трех больных, которым был сформирован илеоконduit. В двух случаях несостоятельность анастомозов ликвидирована путем реанастомозирования, в одном – формированием ручного анастомоза по типу «бок-в-бок». Мочевой перитонит, наблюдавшийся в двух случаях и потребовавший релапаротомии, ревизии, санации и дренирования брюшной полости, также был отнесен к осложнениям III степени.

Осложнений IV и V степеней не зарегистрировано.

Обсуждение полученных данных

Таким образом, цистэктомия с кишечной пластикой мочевого резервуара (неоцистиса), относящаяся к сложным оперативным пособиям, характеризовалась на нашем материале осложнениями, возникшими в 38 наблюдениях (36,2%), причем почти $\frac{3}{4}$ из них могли быть отнесены к жизнеугрожающим. Необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза этих состояний, учитывая ряд факторов риска: возраст, пол, индекс массы тела, длительность оперативного пособия, тип отведения мочи, наличие метастатического поражения, степень дифференцировки опухоли, а также опыт и технические навыки хирурга. Подобные исследования целесообразны для выработки эффективной схемы ведения больных, что позволит снизить число осложнений и риск летальности после онкоурологических операций.

References

1. Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. The bladder cancer. M.: Verdana, 2001. 244 p.
2. Pereversev A.S., Petrov S.B. The bladder tumors. Kharkov: Fakt, 2002. 304 p.

3. Ponukalin A.N., Glybochko P.V., Blumberg B.I. [et al.]. Influence of urinary derivation method on the long-term results and quality of life in bladder cancer patients after radical cystectomy // Bashkortostan Medical Journal. 2011. No. 2. P. 195–200.
4. Clavien P., Sanabria J., Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy // Surgery. 1992. Vol. 111. P. 518–526.
5. Slenzl A., Cowan N.C., De Santis M. [et al.]. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. P. 815–825.

Поступила в редакцию 15.09.2015.

ANALYSIS OF COMPLICATIONS AFTER HETEROTOPIC ILEOCYSTOPLASTY AND THEIR TREATMENT

R.R. Pogosyan¹, M.I. Vasilchenko², M.V. Zabelin², I.V. Semenyakin³
¹ Medical Institute of Professional Improvement of Moscow State University of Food Production (11 Volokolamskoe RW Moscow 125080 Russian Federation), ² 68 City Clinical Hospital (4 Shkuleva St. Moscow 109263 Russian Federation), ³ 50 City Clinical Hospital (21 Vucheticha St. Moscow 127206 Russian Federation)

Objective. Cystectomy with subsequent intestinal plasty of the urinary reservoir is considered one of the most difficult and traumatic operations in urology with a high risk of complications. **Methods.** Analyzed the results of surgical treatment with cystectomy and different types of urinary diversion in 105 patients 65–80 years old, suffering from bladder cancer in the X-stage T₂₋₄N₀₋₂M₀. **Results.** Postoperative complications were reported in 38 cases (36.2%), and almost $\frac{3}{4}$ of them could be classified as life-threatening. According to the modified classification of Clavien et al. grade I complications were diagnosed in 10, grade II – in 21, grade III – in 7 patients.

Conclusions. It is necessary to continue studying of the etiology and pathogenesis of complications oncurological operations subject to a number of risk factors: age, sex, body mass index, duration of the operational benefits, such as diversion, presence of metastases, tumor grade, as well as the experience and technical skills of the surgeon. Such studies are suitable for the development of an effective scheme of management of patients, reducing the incidence of complications and the risk of postoperative mortality.

Keywords: cystectomy, urine derivation, complications.

УДК 616.19-003.4-089.873

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.64-65

Локальные изменения молочной железы после хирургического лечения внутрипротокового папилломатоза

А.В. Гончаров¹, В.И. Апанасевич^{1,2}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), ² Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

Проведены ретроспективный анализ и послеоперационное обследование 10 пациенток 35–68 лет, оперированных по поводу внутрипротокового папилломатоза молочных желез. В пяти случаях в срок от 6 до 12 месяцев после операции отмечено появление новых кист диаметром 5–13 мм дистальнее зоны вмешательства. Таким образом, существует потребность в минимизации операционной травмы, разработке и внедрении более щадящих протоки молочной железы оперативных техник.

Ключевые слова: центральная резекция молочной железы, киста молочной железы, дуктэктазия.

Внутрипротоковые папилломы (ВПП) – широко распространенное заболевание молочной железы, на долю которого приходится около 5 % пролиферативных процессов в органе [7]. Существуют два альтернативных подхода к ведению пациентов с этим заболеванием: хирургическое лечение и выжидательная тактика при отсутствии признаков злокачественности при маммографии и цитологическом исследовании [5]. Однако папилломы не имеют классических признаков на маммограммах, представляя собой сгущение структуры железы [6]. Чувствительность же цитологического метода верификации злокачественных новообразований молочной железы составляет от 45 до 82 % с 0,9–2,6 % ложноположительных результатов [10]. При этом вероятность малигнизации ВПП доходит до 29 %, в связи с чем необходимость оперативного лечения, по нашему мнению, не вызывает сомнений [8]. В то же время различные патологические процессы, связанные с оперативным вмешательством по поводу ВПП (в частности, фиброзно-кистозная болезнь – ФКБ), в отдаленном периоде развиваются с частотой до 25 % [4], поэтому вопросы хирургического лечения этих новообразований требуют большого внимания.

Стандартный подход к оперативному лечению ВПП – иссечение центральных протоков молочных желез трансареолярным доступом [1, 3]. Это впоследствии может нарушать функцию лактации, а также затруднять диагностику внутрипротоковых поражений органа дистальнее зоны оперативного вмешательства.

Материал и методы

В 2013 г. на базе ООО «Маммологический центр» обследовано и пролечено 10 пациенток 35–68 лет с ВПП, подтвержденными гистологически. В девяти случаях процесс был односторонним, и одна женщина имела билатеральное поражение молочных желез

Апанасевич Владимир Иосифович – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ТГМУ; e-mail: oncolog222@gmail.com

(таким образом, можно говорить об 11 клинических наблюдениях). Во всех случаях перед оперативным вмешательством выполнялись сонография, цитологическое исследование отделяемого из сосков и дуктография молочных желез. В течение 6–12 месяцев после оперативного вмешательства всем пациенткам выполнено повторное ультразвуковое исследование.

Результаты исследования

Диффузная патология молочной железы в виде кист, аденоза или эктазии протоков до операции не была зарегистрирована в десяти клинических наблюдениях (9 женщин). Только у одной пациентки 68 лет диагностирована двусторонняя дуктэктазия с расширением протоков до 3–4 мм.

После операции у четырех пациенток в оперированной железе выявлено от 1 до 8 кист размером 5–13 мм в проекции вмешательства ближе к периферии органа. У женщины с билатеральным поражением в каждой железе обнаружено по две кисты размером от 6 до 25 мм. В ранее упомянутом случае с дуктэктазией расширение протоков сохранилось и после операции, однако появления кист зафиксировано не было. У четырех женщин никаких дополнительных образований в молочной железе не найдено.

Обсуждение полученных данных

При изучении локальных последствий центральной резекции молочной железы по поводу ВПП была выявлена тенденция к формированию кист. В пяти случаях (50 % выборки) отмечено образование новых кист дистальнее зоны оперативного вмешательства. Это значительно больше, чем распространенность кист в общей популяции женщин [2]. В среднем, на нашем материале в оперированной железе в срок от 6 до 12 месяцев появлялось до трех кист, средний диаметр которых составил 10,3 мм, что служит показанием для тонкоигольной аспирации их содержимого [2, 9].

Возраст четырех из пяти пациенток с послеоперационными кистозными изменениями молочных желез был менее 40 лет.

Тенденция к развитию фиброзно-кистозной болезни у молодых женщин после центральной резекции молочной железы по поводу ВПП говорит о необходимости более детального изучения вопроса локальных осложнений подобных оперативных вмешательств и свидетельствует в пользу внедрения здесь малоинвазивных протокосберегающих операций.

References

1. Jatoi I., Kaufmann M., Petit J.Y. Atlas of Breast Surgery / translated from English, edited by N.I. Rozhkova, V.D. Chkhikvadze. M.: GEOTAR-Media, 2009. 144 p.
2. Mastology: national guidance / edited by V.P. Kharchenko, N.I. Rozhkova. M.: GEOTAR-Media, 2009. 328 p.
3. Seminar on clinical mastology / edited by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. M.: ABV-Press, 2006. 104 p.
4. Khanafiev G.Kh., Berzin S.A., Maltseva U.Yu., Mazur A.E. Luminal-like breast papilloma. Problems of pathogenesis, treatment and prevention of the luminal-like breast cancer // Women Reproductive System Tumors. 2011. No. 4. P. 42–45.
5. Burton S., Li W.Y., Himpson R. [et al.]. Microdochectomy in women aged over 50 years // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2003. Vol. 85, No. 1. P. 47–49.
6. Fatemi Y., Hurley R., Grant C. [et al.]. Challenges in the management of giant intraductal breast papilloma // Clin. Case. Rep. 2015. Vol. 3, No. 1. P. 7–10.
7. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. [et al.]. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma // Am. J. Surg. Pathol. 2006. Vol. 30., No. 6. P. 665–672.

8. Li X., Weaver O., Mohamed M. [et al.]. Microcalcification is an important factor in the management of breast intraductal papillomas diagnosed on core biopsy // Am. J. Clin. Path. 2012. Vol. 138, No. 6. P. 789–795.
9. Ponka D, Baddar F. Breast cyst aspiration // Canadian Family Physician. 2012. Vol. 58, No. 11. P. 1240.
10. Singh A., Singh N.J., Vatsala M., Singh P. Diagnosis of a nonpalpable intraductal papilloma without radiological abnormality by nipple discharge smear examination: A case report // Breast Cancer (Auckl.). 2014. Vol. 8. P. 69–72.

Поступила в редакцию 04.07.2016.

LOCAL CHANGES IN THE BREAST AFTER SURGERY FOR INTRADUCTAL PAPILLOMATOSIS

A.V. Goncharov¹, V.I. Apanasevich^{1,2}

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), Regional Clinical Centre of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uboevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Objective. Central resection is the main treatment for intraductal papillomatosis of the breast. However, after such an operation, complications can arise in the form of the formation of cysts.

Methods. It was conducted the retrospective analysis and postoperative examination of 10 patients of 35–68 years old, operated on for intraductal papillomatosis.

Results. In five cases, after 6 to 12 months after surgery, noted the appearance of cysts distal to the intervention zone. Cyst size ranged from 5 to 13 mm.

Conclusions. This category of patients is necessary to minimize surgical trauma. There is a need to develop and implement the practice of intervention, sparing breast ducts.

Keywords: central breast resection, breast cysts, double ectasia.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 64–65.

УДК 616.317.2-006.6-085.849.114-089.87

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.65–68

Лечение рака нижней губы

Р.А. Султанбеков, К.К. Джунушалиев, М.П. Саржевская, Э.С. Айтбаев, Г.О. Миненков

Национальный центр онкологии Кыргызской Республики (Кыргызская республика, 720064, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92)

Проведен анализ лечения 474 больных раком нижней губы. Лучевую терапию получили 385 человек, оперативные вмешательства выполнены 57 пациентам, комбинированное лечение проведено в 32 наблюдениях. Рецидивы опухоли чаще возникали после лучевой терапии, показатели 3- и 5-летней выживаемости оказались значительно выше после хирургического и комбинированного лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, лучевая терапия, хирургические вмешательства, комбинированное лечение.

Рак нижней губы – наружная, легкодоступная форма злокачественного новообразования, и его ранняя диагностика не представляет особых трудностей. Тем не менее практика показывает, что встречаются и запущенные формы рака данной локализации, это свидетельствует о диагностических ошибках и поздней обращаемости пациентов. Так, по данным M.J. Veness et al. [12] и M. Ezzoubi et al. [8], от 29 до 35,5 % больных на момент обращения имеют эту опухоль в стадиях Т₃ и Т₄.

Основными методами лечения рака нижней губы являются лучевая терапия и хирургическое вмешательство, но до настоящего времени единое мнение

об их эффективности отсутствует. Одни авторы рекомендуют проводить только облучение [5, 14], другие – хирургическое вмешательство [9, 13]. Последние свой выбор аргументируют лучшими отдаленными результатами и низкой частотой рецидивов. По данным R. Wilson et al. [14], рецидивы рака стадий Т₁ и Т₂ после лучевой терапии наблюдались в 15 и 44 % случаев, соответственно.

Противоречивые взгляды имеются и в отношении превентивных шейных диссекций лимфоузлов у больных без диагностированных лимфогенных метастазов. Одни авторы рекомендуют динамическое наблюдение [15], другие выступают за активную хирургическую тактику [10]. Так, A. Bucur и L. Stefanescu [6],

Джунушалиев Кубанычбек Кашымбекович – д-р мед. наук, зав. отделением опухолей головы и шеи НЦОКР; e-mail: kuban_1961@mail.ru

анализируя результаты лечения 200 больных раком нижней губы, в 20% случаев обнаружили лимфогенные метастазы в материале профилактических шейных диссекций. После превентивной лучевой терапии области шеи регионарные метастазы регистрировались более чем у половины больных. Авторы пришли к выводу, что элективные шейные диссекции в лечении являются методом выбора.

После резекции или тотального удаления нижней губы образуются дефекты, требующие пластической реконструкции. Это задача не из легких. Существуют различные методы восстановления губы после резекции, и каждому из них присущи определенные недостатки [1]. Несмотря на разнообразие методов реконструкции нижней губы, пластическая хирургия здесь еще не исчерпала свои возможности.

Целью настоящего исследования послужил анализ результатов лучевого, хирургического и комбинированного лечения рака нижней губы.

Материал и методы

За 1984–2015 гг. в НЦО КР пролечено 474 больных раком нижней губы (373 мужчины и 101 женщина). В 385 случаях выполнялась лучевая терапия, в 57 – осуществлялось хирургическое пособие, в 32 – комбинированное лечение. В 429 наблюдениях (91%) диагностирован плоскоклеточный ороговевающий и в 45 (9%) – плоскоклеточный неороговевающий рак.

I стадия рака диагностирована у 95 больных (20%), II – у 248 (52%), III – у 99 (21%) и IV – у 32 (7%). Метастазы рака в шейные лимфатические узлы клинически и при ультразвуковом исследовании выявлены у 173 человек (36%), при этом в 149 случаях они располагались на одной стороне и в 24 случаях – с двух сторон. Через различные сроки после лечения регионарные метастазы появились у 105 человек (22%), из них у 8 – с двух сторон. В итоге, метастазы в лимфоузлы шеи были диагностированы у 278 больных (табл. 1). В 229 наблюдениях метастатические узлы имели до 3 см в наибольшем измерении, в 41 – до 6 см и в 8 – более 6 см.

Лимфатические узлы 1-го уровня были поражены у 278, 1–2-го уровней – у 72, 1–3-го уровней – у 47 и 1–4-го уровней – у 25 человек. То есть все больные имели метастазы в подбородочно-подчелюстной области, а 25 больных (9%) – в верхне-среднеяремных и аксессуарных лимфоузлах. Поражений нижнеяремных и надключичных лимфоузлов не наблюдалось. В связи

Таблица 1

*Распределение больных раком нижней губы по системе TNM**

Первичная опухоль	Поражение лимфоузлов			
	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
T ₁	78	17	0	0
T ₂	161	79	7	1
T ₃	51	36	9	3
T ₄	11	11	8	2
<i>Всего:</i>	301	143	24	6

* Отдаленных метастазов (M) при поступлении выявлено не было.

с этим мы модифицировали вариант функциональной шейной лимфодиссекции, который предусматривает удаление клетчатки 1–5-го уровней, начиная от края лопаточно-подъязычной мышцы и до основания черепа (рац. предложение № 14/08). При этом нижнеяремная и надключичная область не затрагиваются. Наш вариант операции отличается кожным разрезом и особенностями выполнения основных этапов вмешательства. При резекции нижней губы мы разработали способ хейлопластики, который позволяет осуществить одномоментную пластику обширного дефекта и способствует благоприятному заживлению раны с хорошим косметическим эффектом [2].

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических величин и их средних ошибок.

Результаты исследования

Лучевая терапия

Из 385 пациентов полная регрессия опухоли после лучевой терапии наблюдалась у 225 (58%), частичная – у 106 (28%) человек. В 54 случаях (14%) регрессии не отмечено. При этом прослеживалась связь со стадией заболевания. Наибольшее число наблюдений с полной регрессией новообразования (64 случая – 89%) пришлось на пациентов с I стадией заболевания, наименьшее (2 случая – 8%) на пациентов с IV стадией рака.

Из 155 больных с метастазами в лимфатические узлы шеи 123 были выполнены операции Ванаха и верхний вариант фасциально-фулярного иссечения клетчатки (в том числе 18 модифицированных вариантов). От хирургического вмешательства отказались 32 человека. Как было отмечено выше, у 160 пациентов (42%) был отмечен продолженный рост опухоли, из них у 51 были выполнены резекции нижней губы с пластикой дефекта местными тканями, по Блохину и Брунсу. Двенадцать человек оперированы по разработанному нами способу хейлопластики. Криодеструкция остаточной опухоли выполнена в 4 случаях. От операции на первичном очаге отказались 93 пациента, в связи с чем 23 из них был назначен повторный курс лучевой терапии.

Через различные сроки после лучевого лечения у 81 из 225 больных (36%) с полной регрессией опухоли возник рецидив заболевания, метастазы в шейных лимфоузлах появились у 93 из этих больных (41%).

Рецидивы рака I стадии наблюдались в 9 случаях (14%), II стадии – в 51 случае (38%), III стадии – в 19 случаях (73%) и IV стадии – в двух случаях (100%), а метастазы рака в шейные лимфоузлы – у 17 (23%), 49 (41%), 20 (65%) и 7 (100%) человек, соответственно. По поводу рецидивов и метастазов рака больным было проведено следующее лечение: резекции нижней губы – 49 (из них 15 по разработанному способу), повторная лучевая терапия – 32, шейные лимфодиссекции – 71 (из них 9 модифицированный вариант лимфодиссекции). В настоящее время после лучевой терапии живы 166 (43%) больных. От прогрессирования рака умерли 202

человека, от интеркуррентных заболеваний – 9. Судьба 8 больных неизвестна.

Хирургическое и комбинированное лечение

Из 89 наблюдений I и II стадии заболевания диагностированы у 32 (56%), III и IV стадии – у 25 (44%) больных. Регионарные метастазы выявлены в 9 случаях, из них в двух – двусторонние. Трапециевидная резекция нижней губы выполнена всем пациентам, из них 22 – по Блохину и Брунсу, а 35 – по собственному способу. Одновременно или через различные сроки 9 больным были проведены шейные лимфодиссекции, из них 6 – по модифицированному варианту.

Через различные сроки после радикальных операций у 7 из 57 больных (12,2%) возникли рецидивы и продолженный рост заболевания. Рецидивы при II стадии рака обнаружены у 2 (3,5%), при III – у 3 (5,2%) и при IV – у 2 (3,5%) человек, а метастазы рака в шейные лимфоузлы – у 1 (1,8%), 5 (9%), 1 (1,8%) и 1 (1,8%) больного, соответственно. По поводу рецидивов и метастазов были проведены: резекции нижней губы (3 наблюдения), лучевая терапия (6 наблюдений), шейные лимфодиссекции (8 наблюдений, в т.ч. 3 модифицированных).

Комбинированное лечение получили 32 больных, из них 21 проведен предоперационный и 11 – послеоперационный курс лучевой терапии. I и II стадии рака здесь были диагностированы в 19 (59%), III и IV – в 13 (41%) случаях. Регионарные метастазы обнаружены у 9 человек (28%), из них у 3 – двусторонние. Резекции нижней губы выполнены 32 больным (в т.ч. 15 – по собственному способу). Шейные лимфодиссекции проведены 9 больным (в т.ч. 5 – в модифицированном варианте). После комбинированного лечения продолженный рост и рецидив возникли у 6 пациентов (19% больных) с III и IV стадиями заболевания (в 3 случаях проведены повторные резекции, в 1 – лучевая терапия и в 2 – симптоматическое лечение). Через различные сроки у четырех человек появились регионарные метастазы (двоим выполнены шейные лимфодиссекции, а другим назначена симптоматическая терапия). На момент написания статьи после хирургического и комбинированного методов лечения живы 39 (68%) и 19 (59%) больных, соответственно. Умер 31 пациент: 24 от прогрессирования рака и двое – от интеркуррентных заболеваний. Судьба пяти больных неизвестна.

Всего выполнены 189 резекций нижней губы, из них 112 (контрольная группа) с пластикой дефекта местными тканями по Блохину и Брунсу, 77 (основная группа) – с модифицированным вариантом хейлопластики. Осложнения в основной группе пациентов здесь регистрировались значительно реже (табл. 2).

Всего выполнены 222 шейные лимфодиссекции, из них 41 – модифицированная. От операции на клетчатке шеи отказались 48 больных, в 8 случаях назначено симптоматическое лечение. Из 181 оперированного по общеизвестным методикам (операция Ванаса,

Таблица 2

Структура осложнений после резекции нижней губы по поводу рака

Группа	Осложнения				
	Расхождение швов	Некроз лоскута		Все	
		частичный	полный	абс.	%
Контрольная (n=112)	14	10	15	39	35,0
Основная (n=77)	3	1	0	4	5,1
<i>Всего:</i>	17	11	15	43	–

Таблица 3

Выживаемость больных раком нижней губы в зависимости от стадии заболевания и метода лечения (M±m), %

Стадия рака	Выживаемость (M±m), %					
	Лучевой метод		Хирургический метод		Комбинированный метод	
	3 года	5 лет	3 года	5 лет	3 года	5 лет
T ₁	78,3±4,9	71,5±5,2	100,0	100,0	100,0	100,0
T ₂	56,7±3,1	48,0±4,3	92,7±8,3	86,2±9,7	89,4±9,4	82,6±10,3
T ₃ -T ₄	22,3±9,3	15,0±10,2	41,4±10,7	37,2±12,5	38,7±11,3	34,6±12,7
T ₁ -T ₄	56,7±2,3	49,6±3,4	77,6±7,9	72,4±8,3	76,0±9,3	70,7±11,9

верхний вариант фасциально-футлярного иссечения клетчатки) у 29 (16%) наблюдались послеоперационные осложнения, а при модифицированном варианте операции они зарегистрированы только в двух случаях (4,8%). Регионарные рецидивы рака при первом варианте вмешательства возникли у 32 (18%), а при втором – у 2 (6%) пациентов. В настоящее время из 474 больных остались живы 224 (47,2%). Умерли от прогрессирования рака 226 и от интеркуррентных заболеваний – 11 человек. Судьба 13 больных неизвестна.

Показатели 3- и 5-летней выживаемости оказались лучше при хирургическом и комбинированных методах лечения. Существенной разницы между ними не выявлено (табл. 3).

Обсуждение полученных данных

Результаты лучевого лечения рака нижней губы на собственном материале можно признать относительно удовлетворительными, и они свидетельствуют об агрессивном течении злокачественных опухолей данной локализации вопреки ранее существовавшему мнению. R. Wilson et al. [14] сообщали, что рецидивы рака нижней губы после лучевой терапии были диагностированы ими у 15% больных с I и у 44% больных со II стадией заболевания, а 5-летняя выживаемость составила 69%. M. Vorrego et al. [5] добились 3- и 5-летней выживаемости после рентгенотерапии у 76,6 и 66% пациентов, соответственно. R.P. Zitsch et al. [15], анализируя результаты лечения 1252 больных раком нижней губы, выявили рецидивы в 15% случаев и пришли к выводу о целесообразности выполнения операции при опухолях размером 2 см и более. Наши наблюдения подтвердили правомочность такой точки зрения.

Частота рецидивов рака после резекций нижней губы варьирует в пределах 10–15% [13]. Правда, U. Bilkay et al. [4] сообщали о 39,8% рецидивов после операций у 118 больных (метастазы в шейных лимфоузлах появились у 8 человек – 4%).

По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных раком нижней губы после хирургического лечения на I и II стадиях заболевания составляет 72–92%, а на III и IV стадиях – 25–37% [7]. M.J. Veness et al. [12] утверждали, что наилучшие результаты достигаются при комбинированном методе (операция плюс лучевая терапия) – 5-летняя выживаемость составила, по их данным, 85%. В.В. Татчихин и др. [3] при анализе результатов лечения рака нижней губы также отметили более высокую эффективность хирургического метода.

Благоприятному заживлению раны после собственного способа хейлопластики способствовали: раздельное выкраивание слизистого и кожно-подкожного лоскутов и сохранение конечных, передних верхних альвеолярных ветвей нижнеглазничной артерии. W. Karcz et al. [11], прооперировав 35 больных раком нижней губы I стадии с использованием метода пластики по Бернарду–Золтану, наблюдали осложнения в 4 случаях (12%). По данным K.V. Gudzhabidze et al. [9], после резекций нижней губы по поводу рака осложнения регистрировались в 23,1% случаев.

Проанализировав регионарное метастазирование при раке нижней губы, мы можем утверждать, что в подавляющем большинстве случаев (93 из 105) метастазы появились у больных с излеченным первичным очагом после радикального курса лучевой терапии. Лишь у 12 человек они возникли после хирургического и комбинированного лечения. Поэтому мы считаем, что у больных с раком стадии $T_{2-4}N_0M_0$ после лучевой терапии необходимо через 3–4 недели выполнить превентивную шейную лимфодиссекцию с одной или двух сторон в зависимости от локализации первичного очага.

Выводы

1. Необходима активная хирургическая тактика при лечении больных раком нижней губы с опухолями размером 2 см и более.
2. При лучевой терапии больных с опухолями T_1 необходимо оценить результат после суммарной очаговой дозы в 40 Гр и решить вопрос о целесообразности продолжения облучения до достижения радикальной дозы или хирургического лечения.
3. Разработанный способ хейлопластики позволяет осуществить одномоментную пластику обширного дефекта и способствует благоприятному заживлению раны с хорошим косметическим эффектом.
4. Модифицированный вариант функциональной шейной лимфодиссекции способствует уменьшению послеоперационных осложнений и регионарных рецидивов рака нижней губы.

References

1. Blokhin N.N., Trapeznikov N.N., Aliev D.A. Plastic surgery for malignant skin tumors. M.: Meditsina, 1979. 207 p.

2. Dzhunushaliev K.K., Sultanbekov R.A. Surgical treatment of the lower lip cancer. Patent No. 1412, 2011.
3. Tatchikhin V.V., Ivanov S.A., Trizna N.M. Results of treatment of the primary lip cancer of I-II stage // II Eurasian Congress on Head and Neck Tumors. Almaty, 2011. P. 173.
4. Bilkay U., Kerem H., Ozek C. [et al.]. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature // Arch. Facial Plast. Surg. 2003. Vol. 5, No. 6. P. 533.
5. Borrego M., Pimentel D., Rebelo I. A retrospective assessment of spinocellular carcinomas of the lip treated by roentgenotherapy // Acta Med. Port. 2012. Vol. 10, No. 1. P. 47–51.
6. Bucur A., Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck // J. Craniomaxillofac. Surg. 2004. Vol. 32, No. 1. P. 16–18.
7. Casal D., Carmo L., Melancia T. [et al.]. Lip cancer: a 5-year review in a tertiary referral centre // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010. Vol. 63, No. 12. P. 2040–2045.
8. Ezzoubi M., Benbrahim A., Fihri J.F. [et al.]. Reconstruction after tumour's excision in lips cancer: report of 100 cases // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord). 2005. Vol. 126, No. 3. P. 141–146.
9. Gudzhabidze K.V., Mardaleishvili K.M., Okropiridze T.V. The local and general complications after the lower lip cancer treatment // Georgian Med. News. 2007. No. 146. P. 25–28.
10. Ilić M.P., Dzolev A., Kiralj A. Regional metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip // Med. Pregl. 2003. Vol. 56, No. 7–8. P. 322–325.
11. Karcz W., Gluszek S., Szebla J. Bernard–Soltan technique in surgical treatment of lower lip cancer // Wiad. Lek. 2006. Vol. 59, No. 3–4. P. 189–195.
12. Veness M.J., Ong C., Cakir B. [et al.]. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980 // Aust. Radiol. 2001. Vol. 45, No. 2. P. 195–199.
13. Vukadinovic M., Jezdic Z., Petrovic M. [et al.]. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients // Oral Maxillofac. Surg. 2007. Vol. 65, No. 4. P. 675–679.
14. Wilson R., Jakson J., Rassech C. A study of squamous cell carcinoma of the lip at West Virginia University Hospitals from 1980–2000 // West Virginia Med. J. 2005. Vol. 101, No. 5. P. 217–219.
15. Zitsch R.P. 3rd, Park C.W., Renner G.J. [et al.]. Outcome analysis for lip carcinoma // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. Vol. 113, No. 5. P. 589–596.

Поступила в редакцию 15.02.2017.

THE TREATMENT OF THE LOWER LIP CANCER

R.A. Sultanbekov, K.K. Dzhunushaliev, M.P. Sarzhevskaya, E.S. Aytbaev, G.O. Minenkov
National Oncology Centre of the Kyrgyz Republic (92 Akhunbaeva St. Bishkek 720064 Kyrgyz Republic)

Objective. The study objective is to analyze the results of the X-ray, surgical and combined therapy of the lower lip cancer.

Methods. The analysis of the therapy included 474 patients with lower lip cancer. 385 patients received X-ray therapy; 57 patients – surgical therapy; and 32 patients received combined therapy. Distribution of the observation of TNM: $T_1N_{0-1}M_0$ – 95, $T_2N_{0-3}M_0$ – 248, $T_3N_{0-3}M_0$ – 99, $T_4N_{0-3}M_0$ – 32. Conducted 189 resections of the lower lip (77 of them on the author's method of cheiloplasty), 222 cervical lymph node dissection (41 of them – modified). Long-term results of treatment were evaluated by Kaplan–Meier.

Results. Cancer recurrence after X-ray, the combined and surgical treatment diagnosed in 241 (62%), 6 (19%), and 7 (12.2%) patients, respectively. 3- and 5-year survival of patients were 56.7 ± 2.3 and $49.6 \pm 3.4\%$, 76.0 ± 9.3 and $70.7 \pm 11.9\%$, 77.6 ± 7.9 and $72.4 \pm 8.3\%$ for all stages of cancer after X-ray, the combined and surgical treatment methods, respectively.

Conclusions. It is necessary to conduct active surgical tactics in the treatment of cancer of the lower lip. Cheiloplasty method and a modified version of the functional neck dissection may reduce postoperative complications and recurrences.

Keywords: dermoid cancer, X-ray therapy, surgical intervention, combined therapy.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 65–68.

УДК 616.381-008.6-072.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.69-73

Особенности лапароскопических операций в условиях спаечной болезни брюшины и возможности ее лапароскопического лечения и профилактики

О.Э. Луцевич¹, Э.А. Галлямов¹, С.В. Попов², Р.Г. Биктимиров³, А.Е. Санжаров⁴, К.С. Преснов⁵, И.Н. Орлов², А.Д. Кочкин⁶, В.П. Сергеев⁷, А.Б. Новиков⁵, Т.Р. Биктимиров³, С.В. Галлямова⁸, Н.И. Насырова⁹, Л.Н. Аминова⁸, С.А. Павлова⁵, Т.Г. Михайликов⁹, А.В. Харчук⁹, С.А. Ерин¹⁰

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1), ² Городская клиническая больница Святителя Луки (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46), ³ Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий (141435, Московская область, г.о. Химки, мкр-н Новогорск), ⁴ Городская клиническая больница № 40 (620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189), ⁵ Многопрофильный медицинский центр Банка России (117593, г. Москва, Севастопольский пр-т, 66), ⁶ Дорожная клиническая больница на ст. Горький ОАО РЖД (603033, г. Нижний Новгород, ул. Таллинская, 8в), ⁷ Московская городская онкологическая больница № 62 (143423, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27), ⁸ Клиническая больница МЕДСИ (125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5), ⁹ Центральная клиническая больница гражданской авиации (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 7), ¹⁰ Городская клиническая больница № 50 (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21)

При сравнении результатов оперативного лечения разных форм спаечной болезни брюшины на 279 наблюдениях с 2005 по 2015 гг. выявлены достоверные преимущества лапароскопических операций: сокращение продолжительности вмешательства, интраоперационной кровопотери, интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, частоты ранней спаечной кишечной непроходимости, срока стационарного лечения и частоты рецидивов. Во второй части исследования проанализированы результаты лечения 19711 пациентов с хирургической, урологической и гинекологической патологией. В 7831 наблюдении коррекция основной патологии проводилась в сочетании с адгезиолизисом, а в 11880 наблюдениях спайки в брюшной полости отсутствовали. Существенной разницы по тем же критериям между этими группами пациентов не выявлено.

Ключевые слова: спаечный процесс, абдоминальная хирургия, адгезиолизис.

Профилактика и лечение спаечной болезни брюшины являются одной из наиболее актуальных проблем абдоминальной хирургии. По данным Международного спаечного общества (International Adhesion Society), по поводу спаечной болезни в хирургических отделениях ежегодно лечится около 1 % перенесших ранее операции больных, из которых 50–75 % составляют пациенты со спаечной кишечной непроходимостью [5]. Наиболее частыми причинами спаечного процесса в брюшной полости служат хирургические вмешательства, воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза, а также эндометриоз. Послеоперационная спаечная болезнь развивается в 3–14 % случаев после первой лапаротомии, и в 50–96 % случаев – после третьей. По свидетельству некоторых авторов, при клинических и секционных исследованиях лиц, перенесших лапаротомии, частота внутрибрюшных спаек достигала 70–90 % [3]. Самым грозным осложнением спаечной болезни, требующим экстренного хирургического вмешательства, можно назвать острую кишечную непроходимость, которая составляет 60–70 % всех форм непроходимости желудочно-кишечного тракта [2, 4].

По данным ВОЗ, одно- или двусторонняя окклюзия маточных труб может сформироваться у 15 % пациенток после аппендэктомии, у 60–80 %

пациенток – после оперативных вмешательств на яичниках, консервативной миомэктомии или операциях по поводу прерванной трубной беременности, особенно выполненных по экстренным показаниям. Перитонеальные причины в структуре женского бесплодия занимают от 9 до 65 % [9]. Формирование спаек приводит к тому, что органы смещаются и фиксируются в нефизиологическом положении, нарушаются их гемодинамика и функции, что способствует возникновению хронических тазовых болей, которые практически ничем не купируются [6].

Степень спаечного процесса, локализация, вид и плотность сращений не всегда соответствуют интенсивности и продолжительности болей в животе, что объясняется индивидуальными особенностями спайкообразования, количеством сращенных органов, характером перенесенных хирургических пособий и наличием сопутствующих заболеваний [2, 4]. Длительно существующая боль дезорганизует центральные механизмы регуляции важнейших функций организма человека, изменяет психику и поведение людей, нарушает их социальную адаптацию [7].

Некоторые авторы считают, что лапароскопическая хирургия не снижает частоту и распространенность спаечного процесса, болевого синдрома и повторных операций, так как формирование спаек связано исключительно с активностью N-ацетилтрансферазы [1]. Несмотря на многочисленные исследования, надежных

методов профилактики спаечной болезни не разработано, в связи с чем эндохирургам и в будущем придется сталкиваться с проблемой входа в брюшную полость на фоне спаечного процесса [12].

Материал и методы

Исследование отражает опыт работы авторов за последние десять лет. В клиниках, представленных коллективом авторов, проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное контролируемое исследование, состоящее из двух частей. Первая часть включала сравнительный анализ результатов лечения двух групп пациентов, оперированных по поводу разных форм спаечной болезни. Пациенты группы 1А перенесли операцию из открытого доступа, в группе 1Б операции выполнялись с использованием лапароскопических технологий (табл. 1).

Во второй части исследования сделано сравнение результатов лечения еще двух групп пациентов, которым были выполнены лапароскопические операции по поводу хирургической (7849 человек), урологической (2761 человек) и гинекологической (9101 человек) патологии. В группе 2А лапароскопические операции проводились в условиях спаечного процесса в брюшной полости, в группе 2Б – в отсутствии такового (табл. 2).

В отдельную группу следует выделить операции по поводу эндометриоза как причины образования тяжелых межорганных сращений. Как правило, данные сращения не являются следствием перенесенных операций, однако вовлечение в патологический процесс соседних органов нижнего этажа брюшной полости и малого таза существенно повышает сложность хирургического вмешательства, увеличивает риск ятрогенной травмы и выводит данную нозологическую форму за границы изолированной гинекологической проблемы. Мы располагаем опытом 138 лапароскопических операций по поводу осложненных форм эндометриоза с резекцией прямой кишки (43), резекцией сигмовидной кишки (22), резекцией тонкой кишки (15), резекцией мочевого пузыря (32), в том числе с пересадкой (8) и резекцией (18) мочеточников.

Возраст пациентов колебался от 18 до 87 лет, мужчины составили 31 %, женщины – 69 %. Обследование и лечение проводились в соответствии со стандартами оказания стационарной медицинской помощи для взрослого населения. При постановке диагноза и определений показаний к операции

Таблица 1

Структура оперативных вмешательств в первой части исследования

Операция	Кол-во наблюдений	
	группа 1А	группа 1Б
Рассечение единичных сращений	72	54
Тотальный адгезиолизис	35	11
Адгезиолизис и стомирование	48	39
Адгезиолизис с резекцией полого органа и первичным анастомозом	14	6
<i>Всего:</i>	169	110

Таблица 2

Структура оперативных вмешательств во второй части исследования

Операция	Кол-во наблюдений			
	группа 2А	группа 2Б		
Хирургия	Холецистэктомия	796	1193	
	Реконструкция желчных протоков	50	11	
	Резекции печени	5	44	
	Спленэктомия	34	22	
	Резекция желудка	120	386	
	Гастрэктомия	201	467	
	Антирефлюксные вмешательства	589	1725	
	Гемиколэктомия и резекция ободочной кишки	88	57	
	Реконструктивные операции на кишке	274	5	
	Аппендэктомия	824	191	
	Преперитонеальная пластика при грыже	153	614	
	Урология	Нефрэктомия	164	796
		Резекция почки	129	522
Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента		46	276	
Кишечная пластика мочеточника		18	2	
Psoas-Hitch + Boari		32	48	
Простатэктомия		120	479	
Резекция мочевого пузыря		5	4	
Цистэктомия		16	49	
Разобщение пузырно-прямокишечного свища		8	0	
Разобщение пузырно-влагалищного свища		47	0	
Гинекол.	Операции на придатках матки	3141	2098	
	Ампутация и экстирпация матки	639	1848	
	Консервативная миомэктомия	293	976	
	Сакровагинопексия	39	67	
<i>Всего:</i>	7831	11880		

пользовались расширенной классификацией клинического течения спаечной болезни брюшины Н.Г. Гауллина (1978):

- I. Латентная форма.
- II. Болевая форма.
- III. Желудочно-кишечный дискомфорт.
- IV. Хроническая рецидивирующая кишечная непроходимость.
- V. Острая спаечная кишечная непроходимость.
- VI. Послеоперационные вентральные грыжи в сочетании с одной из форм болезни.

При определении степени распространенности спаечного процесса пользовались классификацией О.И. Блинникова и др. (1993):

I степень – локальный процесс, ограниченный областью рубца.

II степень – локальный процесс в сочетании с одиночными спайками в других областях.

III степень – спаечный процесс занимает один этаж брюшной полости.

IV степень – спаечный процесс занимает 2/3 брюшной полости и более.

При анализе результатов оперативного лечения сравнивали следующие критерии его эффективности: длительность операции, интраоперационное повреждение полого органа (вскрытие просвета) или крупных сосудов, интраоперационная кровопотеря, интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, частота рецидивов в виде ранней спаечной кишечной непроходимости, сроки стационарного лечения, частота рецидивов (клинических проявлений) спаечной болезни в течение первого года после операции. Данный комплекс исследования удалось провести среди 48 % оперированных.

Статистический анализ результатов исследования включал вычисление средних величин с ошибкой репрезентативности и определение уровня достоверности по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования

Выявлены следующие достоверные отличия в результатах оперативного лечения спаечной болезни в группе 1А (открытые операции) и в группе 1Б (лапароскопические вмешательства):

- ♦ средняя продолжительность операции среди пациентов с I–II ст. спаечного процесса в группе 1Б оказалась на 43 % меньше ($t=2,7$);
- ♦ средняя продолжительность операции среди пациентов с III–IV ст. спаечного процесса в группе 1Б оказалась на 16 % меньше ($t=2,1$);
- ♦ средняя интраоперационная кровопотеря при коррекции III–IV ст. спаечного процесса была в группе 1Б на 32 % меньше ($t=2,0$);
- ♦ средняя интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде была в группе 1Б в 3,5 раза меньше ($t=2,9$);
- ♦ ранняя спаечная кишечная непроходимость в группе 1А встречалась на 18 % чаще ($t=3,1$);
- ♦ средний послеоперационный срок пребывания в стационаре пациентов группы 1Б был на 39 % короче ($t=2,2$);
- ♦ рецидивы спаечной болезни в течение первого года после операции у пациентов группы 1А регистрировались на 12 % чаще ($t=2,1$).

При анализе результатов второй части исследования выявлены следующие отличия в результатах оперативного лечения пациентов группы 2А (лапароскопические операции в условиях спаечного процесса)

и группы 2Б (лапароскопические операции в отсутствие спаечного процесса):

- ♦ зафиксировано достоверное увеличение длительности операции лишь среди пациентов с III–IV ст. спаечного процесса, а при его I–II ст. разница в длительности вмешательства оказалась несущественной;
- ♦ разница в частоте интраоперационных осложнений, объеме интраоперационной кровопотери, интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и длительности пребывания больного в стационаре между двумя группами оказалась несущественной.

Обсуждение полученных данных.

При планировании и проведении лапароскопических операций по поводу (или в условиях) спаечной болезни следует акцентировать внимание на определенных моментах, позволяющих минимизировать риск и частоту основных осложнений интра- и послеоперационного периода:

- ♦ определение места и выбор способа постановки первого (оптического) троакара,
- ♦ создание свободного пространства в брюшной полости для введения рабочих троакаров,
- ♦ приоритетность использования «острой холодной» диссекции,
- ♦ динамичная эргономика в ходе операции,
- ♦ система интраоперационных мероприятий по профилактике спаечного процесса в брюшной полости.

При выборе точки постановки первого троакара в условиях спаечного процесса в брюшной полости недостаточно в качестве ориентиров использовать послеоперационные рубцы передней брюшной стенки, места проекции крупных сосудов и паренхиматозных органов. Зачастую висцеро-париетальные сращения образуются в стороне от места предыдущего входа в брюшную полость (лапаротомии).

Для уточнения наличия спаек предложены различные методы дооперационной диагностики. При ультразвуковом исследовании ультразвуковым датчиком высокого разрешения оценивается подвижность кишечника в области предполагаемого входа в брюшную полость при дыхании. Чувствительность метода составляет 86 %, специфичность – 91 % [11]. Возможно применение для этой цели компьютерной томографии и магнитного резонанса, при которых чувствительность метода достигает 87,5 %, а специфичность – 92,5 % [10]. Мы предлагаем использовать динамическое полипозиционное ультразвуковое исследование брюшной полости, при помощи которого можно определить области брюшной стенки с фиксированными к ней участками кишки и так называемые «акустические окна» – зоны передней стенки живота, в которых подвижность прилежащих к париетальной брюшине внутренних органов не ограничена. В пределах определенного акустического окна выбирается точка постановки первого (оптического) троакара.

При выборе способа его постановки мы обычно пользовались техникой открытой лапароскопии по Хассену. В качестве оптического троакара применяли самофиксирующийся троакар Хассена или обычный 10-миллиметровый троакар, фиксируя его к брюшной стенке отдельным герметичным швом.

Следует отметить, что в мировой научной литературе нет единого мнения по технике вхождения в брюшную полость в условиях спаечного процесса. Некоторые авторы считают, что применение техники Хассена не делает доступ безопаснее, чем с помощью иглы Вереша, если в области вхождения в живот кишечная петля подпаяна к передней брюшной стенке [13]. В 2011 г. Французский национальный колледж гинекологов сравнил различные методы доступа в брюшную полость, и в большинстве случаев не выявил значительной разницы между закрытыми и открытыми техниками [8].

Дальнейшее освобождение интраабдоминального пространства для постановки рабочих портов в условиях тотального спаечного процесса на собственном материале осуществляли с использованием лапароскопа с 30-градусной оптикой. Направление для атаки торцом или боковой поверхностью оптики с целью расширения свободного пространства выбирали визуально по наибольшему содержанию жировой ткани в висцеро-париетальных сращениях. При появлении возможности установки первого рабочего троакара осуществляли переход к инструментальному адгезиолизу. Приоритетной мы считаем диссекцию «холодными» ножницами, что позволяет минимизировать возможность термической травмы полого органа и, в определенной мере, сокращает время операции.

Важно отметить, что для успешного выполнения лапароскопического адгезиолиза операционная должна обладать оптимальными эргономическими условиями. При разделении спаек брюшной полости нет четкой последовательности смены областей диссекции, так как хирург следует в направлении появляющегося свободного интраабдоминального пространства. В ходе операции происходят неоднократные смены оптических портов, расположения операционной бригады по отношению к пациенту и друг к другу, расположения мониторов и положения пациента на операционном столе.

Система интраоперационной профилактики рецидива спаечного процесса в брюшной полости включает в себя бережное обращение с тканями, использование мягких лапароскопических зажимов, интракорпоральное ушивание десерозированных участков полых органов резорбируемым материалом, тщательный гемостаз, санацию брюшной полости раствором реополиглокина, новокаиновую блокаду брыжейки тонкой кишки, визуально контролируемую укладку петель кишки с интракорпоральной энтеропликацией, а также применение противоспаечных барьеров (Intercoat gel, Interceed, мезогель).

Оперирующий хирург, приступая к лапароскопическому синехиолизису, должен иметь большой опыт сложных вмешательств по поводу хирургической, урологической и гинекологической патологии, а также обладать навыками бимануальной работы в монотеральной позиции (по отношению к лапароскопу) и работы в зеркальном отображении.

Выводы

1. Оперативное лечение спаечной болезни и ее осложнений из лапароскопического доступа имеет достоверные преимущества перед открытыми операциями.
2. При наличии определенных мануальных навыков и технического оснащения операционной, выполнение тотального адгезиолизиса возможно исключительно лапароскопически.
3. Спаечный процесс III–IV ст. не является противопоказанием к лапароскопической коррекции патологии брюшной полости и забрюшинного пространства. Более того, в целях профилактики рецидива спайкообразования лапароскопический доступ следует рассматривать как приоритетный.

References

1. Bezhenar V.F., Tsypurdeeva A.A., Baylyuk E.N. Adhesive pelvic disease in gynecologic patients: from pathogenesis to prevention // *Gynecologic Oncology*. 2014. No. 4. P. 68–74.
2. Gorelik P.V., Makshanov I.Ya. Adhesive disease. Adhesive intestinal obstruction. The pathogenesis, diagnosis, tactics, treatment, prevention: best practices. Grodno, 2000. 39 p.
3. Matveev N.L., Arutyunyan D.Yu., Digaeva M.A. The results of the application of 4% icodextrin solution for the prevention of adhesions after surgical and gynecological operations // *Endoscopic Surgery*. 2008. No. 3. P. 45–54.
4. Mikhin I.V., Beburishvili A.G., Gushul A.V. Treatment of painful forms of abdominal adhesive disease with laparoscopic method // *Bulletin of the Volgograd Scientific Center RAMS*. 2010. No. 2. P. 40–44.
5. Myasnikov A.D., Lipatov V.A. On modern principles of prevention of postoperative adhesions of the abdominal cavity // *Modern approaches of science and practice in surgery: materials of the interregional conference dedicated to the 70th anniversary of V.I. Bulynin*. Voronezh, 2002. P. 154–157.
6. Nazarenko V.A., Durinyan E.R., Perminova S.G. Current approaches to diagnosis and treatment of infertility in women // *Gynecology*. 2004. Vol. 6, No. 6. P. 27–31.
7. Podzolkova N.M., Glazkova O.L. Symptom, syndrome, diagnosis. M.: GEOTAR-Media, 2005. 520 p.
8. Deffieux X., Ballester M., Collinet P. [et al.]. Risks associated with laparoscopic entry: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2011. Vol. 158, No. 2. P. 159–166.
9. Johnson N.P., Watson A. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery // *Hum. Reprod. Update*. 2000. Vol. 6, No. 3. P. 259–267.
10. Nitin P.Gh., Sanchita D.Gh. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of pelvic peritoneal adhesions: What radiologists need to know? // *Indian J. Radiol. Imaging*. 2014. Vol. 24, No. 2. P. 149–155.
11. Piccolboni D., Ciccone F., Settembre A. High resolution ultrasound for pre-operative detection of intraperitoneal adhesions: An invaluable diagnostic tool for the general and laparoscopic surgeon // *Journal of Ultrasound*. 2009. Vol. 12, No. 4. P. 148–150.
12. Studer P., Mennicke M., Inderbitzin D. Adhesions and abdominal pain // *Ther. Umsch*. 2011. Vol. 68, No. 8. P. 468–472.

13. Vernon A.H., Hunter J.G. Maingot's abdominal operations // Fundamental soflaparoscopic surgery. 11th ed. McGraw Hill Co., 2007. P. 1099–1112.

Поступила в редакцию 15.09.2016.

PECULIARITIES OF LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN PERITONEAL ADHESIONS AND APPROACHES OF THEIR PREVENTION AND TREATMENT

O.E. Lucevich¹, E.A. Gallyamov¹, S.V. Popov², R.G. Biktimirov³, A.E. Sanzharov⁴, K.S. Presnov⁵, I.N. Orlov², A.D. Kochkin⁶, V.P. Sergeev⁷, A.B. Novikov⁸, T.R. Biktimirov³, C.V. Gallyamova⁸, N.I. Nasirova⁹, L.N. Aminova⁸, S.A. Pavlova⁵, T.G. Mikhaylikov⁹, A.V. Kharchuk⁹, S.A. Yerin¹⁰

¹ Moscow State Medico-Stomatology University in the name of A.I. Evdokimov (20/1 Delegatskaya St. Moscow 127473 Russian Federation), ² City Clinical Hospital St. Luke (45 Chugunnaja St. Saint Petersburg 194044 Russian Federation), ³ Federal Clinical Center of High Medical Technologies (Novogorsk microdistrict of Khimki, Moscow region 141435 Russian Federation), ⁴ City Clinical Hospital No. 40 (189 Volgogradskaja St. Yekaterinburg 620102 Russian Federation), ⁵ Diversified Medical Center of Bank of Russia (66 Sevastopol Ave. Moscow 117593 Russian Federation), ⁶ Road Clinical Hospital Art. Gorky of JSC Russian Railways (8b Tallinskaja St. Nizhny Novgorod 603033 Russian Federation), ⁷ Moscow City Oncology Hospital No. 62 (27 Istra town, Krasnogorsk district, Moscow region 143423 Russian Federation), ⁸ Clinical Hospital MEDSI (5 2nd Botkinsky Passage, Moscow 125284 Russian Federation), ⁹ Central Clinical Hospital of Civil Aviation (7 Ivankovskoe Hwy. Moscow 125367 Russian Federation), ¹⁰ City Clinical Hospital No. 50 (21 Vucetic St. Moscow 127206 Russian Federation)

Objective. Summarized 10-year (2005–2015) experience in the treatment of various forms of adhesive disease of the peritoneum

Methods. Conducted a retrospective and prospective, non-randomized controlled study of 279 cases of adhesive disease, using traditional surgical and laparoscopic techniques. On a material of 19,711 cases of laparoscopic surgery compared to abdominal surgery, urology and gynecology in the presence and absence of adhesions in the abdominal cavity.

Results. Determined significant advantages of laparoscopic surgery: reduction in the duration of intervention, intraoperative blood loss, pain intensity, frequency of early adhesive intestinal obstruction, the term hospital treatment and the frequency of relapses. Any significant difference to the same criteria in the presence and absence of adhesions with laparoscopic procedures in the abdominal cavity is not registered.

Conclusions. Surgical treatment of adhesive disease and its complications of the laparoscopic approach has significant advantages over the open surgery. Having certain manual skills and technical equipment performing total adhesiolysis is possible only using laparoscopic method. Adhesive process stage 3–4 is not a contraindication for laparoscopic correction of abdominal and retroperitoneal pathology. Moreover, in order to prevent recurrence of adhesions laparoscopic approach should be seen as a priority.

Keywords: adhesion, abdominal surgery, epidural adhesiolysis.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 69–73.

УДК 616.831-005.1-089.168.8

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.73-77

Анализ послеоперационной летальности при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях

И.В. Радьков¹, А.В. Лантух², Е.П. Костив², С.Е. Гуляева², А.А. Овчинникова²

¹ Владивостокская клиническая больница № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 57),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлены результаты анализа послеоперационной летальности 38 пациентов 38–86 лет с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями. Общая послеоперационная летальность составила 87%. В группе пациентов с супратенториальными кровоизлияниями, исходно находившихся в коме, летальность доходила до 91,3% и коррелировала с объемом гематомы. Среди пациентов с субкортикальными гематомами объемом до 60 см³ и уровнем сознания более 7 баллов по шкале комы Глазго послеоперационная летальность не превышала 33%.

Ключевые слова: супратенториальные кровоизлияния, субтенториальные кровоизлияния, шкала комы Глазго, объем гематомы.

По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульты занимают второе место среди причин смерти. В 2012 г. в мире от инсульта погибли 6,8 млн человек, что составило 11,9% от всех умерших [1]. В Приморском крае в 2012 г. этот показатель был даже выше – 13,94% [5]. Частота же гипертензивных внутримозговых кровоизлияний (ГВМК) среди всех нарушений мозгового кровообращения доходит до 10–20% [4, 6].

Крупнейшее международное рандомизированное исследование хирургического лечения ГВМК

Радьков Иван Валерьевич – врач 2-го нейрохирургического отделения ВКБ № 2; e-mail: radiarest@gmail.com

(STICH – The International Surgical Trail in Intracerebral Hemorrhage), включавшее около 1000 пациентов, показало, что ургентная краниотомия и эвакуация гематомы в течение первых 72 часов не ассоциируется с благоприятными исходами по сравнению с консервативными методами лечения [4, 13]. При следующем исследовании (STICH II), выполненном в 2013 г., отмечен небольшой, но клинически значимый эффект операций у пациентов с субкортикальными ГВМК без внутрижелудочкового компонента [14]. Ассоциация нейрохирургов России в 2014 г. приняла рекомендательный протокол хирургического лечения внутримозговых гематом, в котором сформулированы принципы

отбора пациентов для оперативного лечения. Ранее подробные рекомендации были изложены в монографии В.В. Крылова и др. [6].

В нашей стране многие специалисты используют активную тактику лечения ГВМК и отдают предпочтение хирургическому вмешательству, но именно в этой группе пациентов регистрируются самые большие цифры летальности, достигающие 50 %, а у больных, находившихся перед операцией в коме, – 60–80 % [2, 6]. Среди выживших после операции 75 % остаются глубокими инвалидами [8, 10, 12]. Поэтому вопросы оптимизации тактики лечения больных ГВМК остаются актуальными. Изучение причин хирургических неудач позволяет не только уточнить показания и противопоказания к оперативному лечению, но и повысить качество хирургической помощи данной группе пациентов.

Цель работы – выявить основные факторы летальности и определить статистически достоверные риски при ГВМК, негативно влияющие на исход.

Материал и методы

Наблюдали 38 пациентов (12 женщин и 26 мужчин) 38–86 лет с ГВМК, оперированных в ВКБ № 2 в 2014 г. Только трое из них были доставлены в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники каретой скорой помощи в первые часы после возникновения инсульта: два человека – в коме (5 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ), один – в сопоре (9 баллов по ШКГ). Остальные 35 больных (92 % наблюдений) были переведены в ВКБ № 2 с установленным диагнозом из других лечебных учреждений. Из них в угнетенном сознании (глубже сопора – менее восьми баллов по ШКГ) находились 19, в сопоре (10–8 баллов по ШКГ) – 6, в глубоком оглушении (12–11 баллов по ШКГ) – 5, в умеренном оглушении (14–13 баллов по ШКГ) – 3 и в ясном сознании – 2 человека. Только у 14 пациентов после перевода уровень сознания не изменился, в 21 наблюдении произошло ухудшение состояния по сравнению с исходным. Причем в большей степени транспортировка отрицательно сказалась на больных, изначально находившихся в сопоре или коме (табл. 1)

По расположению ГВМК, основываясь на данных компьютерной томографии головного мозга, пациенты были разделены на две группы:

1-я группа – 32 пациента с супратенториальными кровоизлияниями;

2-я группа – 6 пациентов с субтенториальными кровоизлияниями.

В 1-й группе субкортикальные (лобарные) кровоизлияния диагностированы у 10, медиальные (в базальные ганглии) кровоизлияния – у 21 и вентрикулярное кровоизлияние – у 1 больного. Семь из десяти пациентов с субкортикальными кровоизлияниями (без прорыва крови в желудочки

мозга) поступили с угнетением сознания глубже сопора, один пациент доставлен в сопоре и двое – в умеренном оглушении. Объем гематом колебался от 40 до 90 см³. ГВМК в 7 случаях локализовалось в лобной, височной и теменной долях, в 1 случае – в теменной и затылочной долях и в 2 случаях – в височной доле. Смещение срединных структур на 7–10 мм определялось во всех наблюдениях. Всем десяти пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме костно-пластической трепанации черепа и удаления гематомы в течение первых суток после госпитализации.

Медиальные кровоизлияния в большинстве случаев занимали зону подкорковых узлов, внутренней капсулы и зрительного бугра и в 90 % наблюдений (19 случаев) сопровождалась прорывом крови в желудочки мозга (тотальная тампонада диагностирована в 8 случаях). При поступлении сознание пациентов с такими ГВМК в 15 наблюдениях расценено как кома (7 баллов и менее по ШКГ), в двух наблюдениях – как сопор, в 3 наблюдениях – как глубокое оглушение и в одном наблюдении – как умеренное оглушение. Объем гематом колебался от 47 до 90 см³. Смещение срединных структур на 5–10 мм и более зарегистрировано в 19 случаях.

В подгруппе пациентов с медиальными ГВМК были выполнены:

- костно-пластическая трепанация черепа и удаление гематомы в первые 24 часа после поступления – 14 операций;
- костно-пластическая трепанация черепа и удаление гематомы в сочетании с вентрикулярным дренированием по Аренду с противоположной стороны в первые 24 часа после поступления – 1 операция;
- декомпрессивная трепанация черепа и удаление гематомы в первые 24 часа после поступления – две операции;

Таблица 1

Состояние сознания пациентов с ГВМК до и после перевода в ВКБ № 2

До перевода		После перевода	
сознание	кол-во больных	сознание	кол-во больных
Ясное	2	Ясное	1
		Кома 1	1
Умеренное оглушение	3	Умеренное оглушение	3
		Глубокое оглушение	3
Глубокое оглушение	5	Сопор	1
		Кома 3	1
		Кома 1	1
Сопор	6	Кома 2	2
		Кома 3	3
		Кома 1	4
Кома 1	12	Кома 2	8
		Кома 2	4
Кома 2	7	Кома 3	3

- г) отсроченная декомпрессивная трепанация черепа по поводу нарастания объема гематомы на 3-и сутки инсульта в сочетании с вентрикулярным дренированием по Аренду с противоположной стороны – одна операция;
- д) отсроченная костно-пластическая трепанация черепа на 14-е сутки инсульта и удаление гематомы – одна операция;
- е) только вентрикулярное дренирование – две операции.

При первичном вентрикулярном кровоизлиянии с тотальной тампонадой всех желудочков мозга и угнетением сознания до 5 баллов по ШКГ проведено вентрикулярное дренирование по Аренду.

Субтенториальные кровоизлияния в полушарие мозжечка диагностированы у двух, в червь мозжечка – у трех и в мост – у одного больного. Все эти ГВМК сопровождалась прорывом крови в IV желудочек мозга и ликворопроводящие пути с окклюзионной гидроцефалией. Объем гематом колебался от 28 до 80 см³. Ясное сознание было сохранено в одном случае, у пяти человек оно было угнетено до комы. Все пациенты оперированы в первые сутки, им в остром периоде выполнены две резекционные трепанации с удалением гематом и дренированием заднего рога бокового желудочка и три дренирования переднего рога бокового желудочка по Аренду. В позднем послеоперационном периоде из-за прогрессирующей гидроцефалии в одном случае осуществлено повторное вентрикулярное дренирование, в другом – вентрикулоперитонеальное шунтирование (из-за дисфункции заменен вентрикулярный катетер).

Ведущими критериями при определении хирургической тактики при ГВМК были: 1) объем более 30 см³ для супратенториальных, и более 10–15 см³ для субтенториальных гематом; 2) дислокация срединных структур мозга более чем на 3 мм; 3) мозжечковая локализация с гемотампонадой IV желудочка и окклюзионной гидроцефалией; 4) гемотампонада желудочков или окклюзионная гидроцефалия при медиальных гематомах. Противопоказаниями к операции служили терминальное состояние пациента и выраженность сопутствующей соматической патологии.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 13.0 (StatSoft Inc.). Для сопоставления взаимосвязи двух признаков применялся корреляционный анализ Спирмена и Кендалла. При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовался критерий Стьюдента для

независимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ и U-критерий Манна–Уитни. Проверка предположений дисперсионного анализа проведена по критериям Брауна–Форсайта и Левена [3]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 1-й группе общая послеоперационная летальность составила 84 % (27 человек), при субкортикальных гематомах она доходила до 70 %, при медиальных – до 90 %. Причины смерти: отек и дислокация головного мозга (23 случая), инфаркт миокарда (2 случая), желудочное кровотечение (1 случай) и двусторонняя пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (1 случай). Рецидивы гематом возникли у трех человек (9,4 %). Среди пяти выживших исход инсульта был оценен по шкале Рэнкина на 5 баллов у трех и на 4 балла – у двух пациентов.

При статистической оценке факторов летальности наиболее важным здесь был признан объем гематомы, на втором месте находился уровень сознания, на третьем – степень дислокации срединных структур мозга. Зависимости от возраста не выявлено. Важно отметить, что проверку предположений дисперсионного анализа по критериям Брауна–Форсайта и Левена прошел только фактор дислокации срединных структур. По критерию Манна–Уитни все факторы были достоверными и имели ту же последовательность (на последнем месте оказался возраст). Удалось выделить следующие закономерности:

1. Границей распределения средних значений (25–75 %) объема гематомы среди умерших и выживших больных было 70 см³ (среднее значение для умерших – 80 см³, для выживших – 60 см³).
2. Границей распределения средних значений (25–75 %) уровня сознания среди умерших и выживших больных было 7 баллов по ШКГ, умеренная кома (среднее значение для умерших – 4 балла, глубокая кома, для выживших – 11 баллов, глубокое оглушение). Не выявлено закономерности динамики дислокации срединных структур.

При оценке каждого из факторов в отношении исхода инсульта по шкале Рэнкина (количественный анализ) методом Спирмена и Кендалла все они продемонстрировали статистически значимую корреляцию (табл. 2). Наиболее достоверным признаком оказался объем гематомы, на втором месте – дислокация

Таблица 2

Корреляционный анализ факторов летальности по шкале Рэнкина

Фактор	n	Spearman (R)	t (n-2)	P-value по Spearman	Kendall (τ)	Z	P-value по Kendall
Возраст	31	0,369055	2,138377	0,041039	0,304850	2,409330	0,015982
Объем гематомы	31	0,476533	2,918940	0,006725	0,428768	3,388699	0,000702
Дислокация	31	0,401163	2,358420	0,025307	0,370959	2,931814	0,003370
Уровень сознания	31	-0,396433	-2,325390	0,027251	-0,349352	-2,761050	0,005762

срединных структур, на третьем – уровень сознания и на четвертом – возраст. Методом ранговой корреляции Спирмена выполнен анализ взаимоотношения факторов летальности: возраст не ассоциировался ни с одним из них, выявлена прямая зависимость угнетения сознания от степени дислокации срединных структур.

Объем гематомы не коррелировал с дислокацией срединных структур головного мозга и степенью угнетения сознания перед операцией. Учитывая это, был введен дополнительный фактор – уровень сознания в первые сутки после операции. Здесь была показана высокая степень корреляции между объемом гематомы и угнетением уровня сознания, а также между уровнем сознания и исходом инсульта.

Основываясь на полученных статистических данных мы выделили следующие критерии высокого риска летального исхода ГВМК:

1. Объем супратенториальной гематомы до 70 см³ и более.
2. Угнетение сознания при поступлении глубже сопора (менее 8 баллов по ШКГ).

Не выявлено прямой зависимости летальности от возраста, однако в группе выживших не было больных старше 70 лет (средний возраст выживших – 51,4 года). Несмотря на то, что дислокация срединных структур тесно ассоциировалась с летальным исходом, закономерность ее динамики проследить не удалось. Также не удалось выявить статистически значимой зависимости летальности от локализации гематомы, наличия внутрижелудочкового кровоизлияния и гемотампонады желудочков мозга из-за недостатка достоверных данных.

Послеоперационная летальность во 2-й группе (с субтенториальными кровоизлияниями) составила 100 %. Причины смерти: отек и дислокация головного мозга (4 случая) и нейроинфекция в послеоперационном периоде (2 случая). Учитывая незначительное количество наблюдений статистическая обработка не проводилась.

Обсуждение полученных данных

Общая послеоперационная летальность на собственном материале (87 %) оказалась несколько выше, чем в других исследованиях [6, 8, 10, 12]. Это может объясняться небольшим количеством наблюдений. Так, А.И. Филиппов и др. [12] сообщали о 66 %-ной летальности на материале 59 случаев, а Д.В. Свистов и др. [8] – о 59,3 %-ной летальности среди 86 оперированных.

В настоящем исследовании при супратенториальных ГВМК общая послеоперационная летальность составила 84 %, при субтенториальных – 100 %. Основными негативными факторами, повлиявшими на исход, были угнетение сознания до комы разной степени и большой объем гематомы (что оказалось статистически значимо

для супратенториальных кровоизлияний). В целом среди пациентов, исходно находившихся на более высоком уровне бодрствования (8 баллов и более по ШКГ – 10 наблюдений), летальность составила 70 %, а среди пациентов, находившихся в коме (28 наблюдений) – 93 %. По данным В.В. Крылова и др. [6], послеоперационная летальность у больных ГВМК, оперированных в состоянии комы, доходит до 83 %.

Объем гематомы имел большее значение для пациентов с субкортикальной локализацией кровоизлияния. При объеме менее 40–60 см³ (3 наблюдения), летальность составила – 33,3 %, а при объеме более 60 см³ (7 наблюдений) – 85,7 %. В.В. Крылов и др. [6] также отмечали прямую зависимость летальности от объема субкортикальных ГВМК. По их данным (68 наблюдений), послеоперационная летальность при объеме кровоизлияния 40 см³ была 8 %, при объеме 41–50 см³ – 12,5 %, при объеме 51 см³ и более – 33 %. А.Ф. Смянович и др. [10] получили аналогичные результаты: при объеме гематомы 40–60 см³ летальность составила 28 %, при объеме 60–90 см³ – 41,4 %, при объеме 90 см³ и более – 63,9 %. Авторы также подтверждали, что большие кровоизлияния (более 100 см³) смешанной локализации, сопровождающиеся разрушениями глубинных структур мозга и массивным прорывом крови в желудочковую систему, как правило, изначально несовместимы с жизнью.

У наших пациентов с супратенториальными ГВМК, находившихся перед операцией в коме (23 пациента), летальность составила 91,3 %, среди больных с супратенториальной гематомой объемом более 60 см³ – 88,9 %, более 70 см³ – 91,6 % (исключен пациент с вентрикулярным кровоизлиянием).

Мы отметили некоторую зависимость летальности от расположения гематомы. Среди лиц с медиальными и субтенториальными кровоизлияниями, находившихся в коме (вне зависимости от объема), летальность составила 100 %. В своей статье Ю.В. Симанов и Г.Ф. Добровольский [9] сообщили, что на аутопсии пациентов с массивными кровоизлияниями в области базальных ядер регистрировалось одновременное разрушение структур дна III и IV желудочков в результате гемотампонады и выраженное комбинированное смещение срединных структур (аксиальная и латеральная дислокация). На нашем материале данный контингент больных можно рассматривать как исходно с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни. Неисключено, что летальные исходы здесь могли быть обусловлены необратимыми изменениями в жизненно важных структурах головного мозга, произошедшими до операции, в момент и в первые часы после сосудистой катастрофы [11]. К сожалению, нет возможности оценить динамику кровоизлияния у этих пациентов по часам и проследить влияние объема и локализации гематомы на уровень сознания, так как компьютерная томография в большинстве случаев выполнялась однократно.

При поражении головного мозга важным фактором, обуславливающим летальность, является неуправляемая внутричерепная гипертензия, что достоверно доказано В.В. Крыловым и др. [7]. В нашем исследовании послеоперационный мониторинг внутричерепного давления проведен всего в трех случаях: смерть наступала при внутричерепном давлении 8–10 мм рт. ст. (норма 3–15 мм рт. ст.). По нашему мнению, летальность при относительно нормальных цифрах внутричерепного давления была обусловлена произошедшими накануне постдислокационными вторичными ишемическими и геморрагическими изменениями в стволе мозга.

Во время аутопсий на нашем материале (12 наблюдений) у 6 пациентов отмечено увеличение объема гематомы по сравнению с ранее полученными данными компьютерной томографии и интраоперационного мониторинга. Это свидетельствовало в пользу повторного кровоизлияния в ложе удаленной гематомы. По данным В.В. Крылова и др. [6, 7], причинами повторного кровоизлияния могут быть неуправляемая артериальная гипертензия, коагулопатия, прием антикоагулянтов в анамнезе и неадекватный гемостаз при удалении гематомы.

Выводы

1. Хирургическое лечение ГВМК сопряжено с высоким риском послеоперационной летальности при их супратенториальной локализации, объеме более 70 см³ и угнетении сознания пациентов глубже сопора (7 баллов и менее по ШКГ).
2. Хирургическое лечение ГВМК более перспективно у больных с субкортикальной локализацией гематом.
3. Прогностически благоприятными для хирургического лечения служат ГВМК объемом менее 60 см³ и с угнетением сознания пациентов не ниже глубокого оглушения (более 10 баллов по ШКГ).
4. Выявлена корреляция уровня сознания в первые сутки после операции с исходом инсульта (по шкале Рэнкина).

References

1. Top 10 causes of death worldwide: WHO newsletter. 2014. No. 310. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (date of access: 03.08.2016.).
2. Akhmadiev R.N., Banashkevich V.E., Totorkulov R.I., Ryabushina V.V. Experience with puncture aspiration removal of non-traumatic intracerebral hematomas in conjunction with local fibrinolysis // Pacific Medical Journal. 2012. No. 4. P. 90–92.
3. Vukolov E.A. Basics of statistical analysis. M.: Forum, 2008. 464 p.
4. Dzhindzhikhadze R.S., Dreval O.N., Lazarev V.A. Decompressive craniotomy in intracranial hypertension. M.: GEOTAR-Media, 2014. 112 p.
5. Krivelevich E.B., Gulyaeva S.E., Lutchenko E.N., Nidzelskiy P.N. Cerebrovascular pathology in the Primorye Territory: the incidence and treatment of problems // Pacific Medical Journal. 2013. No. 3. P. 61–64.
6. Krylov V.V., Dashyan V.G., Burov S.A., Petrikov S.S. Surgery of the hemorrhagic stroke. M.: Meditsina, 2012. 336 p.
7. Krylov V.V., Talypov A.E., Puras Yu.V. Intracranial pressure

- in brain lesions // The Russian Journal of Neurosurgery. 2007. No. 4. P. 12–19.
8. Svistov D.V., Manukovskiy V.A., Volk D.A. Results of surgical treatment of patients with primary intracerebral hemorrhage // The Russian Journal of Neurosurgery. 2010. No. 2. P. 26–33.
 9. Simanov Yu.V., Dobrovolskiy G.F. Topographic and anatomic changes of median brain structures and the flow of cerebrospinal fluid system in hypertensive intracerebral hemorrhage // The Russian Journal of Neurosurgery. 2005. No. 4. P. 37–40.
 10. Smeyanovich A.F., Tanin A.L., Golovko A.M. Early results of surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage // Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal. 2014. Vol. IV. P. 122–123.
 11. Fayzudinova A.T. "Lack of volume" in lesions of the posterior cranial pits axial dislocation of the cerebellar tonsils // Practical Medicine. 2014. Vol. 1, No. 4. P. 154–159.
 12. Filippov A.I., Scherbinin A.V., Zadorozhnyi A.A. Results of surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage in the Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldidze research institute of emergency medicine // Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal. 2014. Vol. IV. P. 128.
 13. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. [et al.]. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 387–397.
 14. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. [et al.]. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 397–408.

Поступила в редакцию 22.03.2016.

ANALYSIS OF POST-SURGERY MORTALITY IN HYPERTENSIVE INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

I.V. Radkov¹, A.V. Lantukh², E.P. Kostiv², S.E. Gulyaeva², A.A. Ovchinnikova²

¹Vladivostok Clinical Hospital No. 2 (57 Russkaya St. Vladivostok 690105 Russian Federation), ²Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Objective. Study objective is to identify statistically significant risks affecting the outcome of the factors of mortality among hypertensive intracerebral hemorrhage.

Methods. Presented the results of the analysis of postoperative mortality of 38 patients aged 38–86 with hypertensive intracerebral hemorrhage.

Results. The most likely factor in mortality was the hematoma volume, and subsequently the level of consciousness and the degree of dislocation of brain structures. There was no mortality, depending on age. The distribution limit of the average values of the hematoma volume among the dead and survivors – 70 cc, the level of consciousness is 7 on the Glasgow Coma Scale. The volume of the hematoma was not correlated with inhibition of consciousness before surgery. Shown the relationship between the volume of the hematoma and depression of consciousness during the first day after surgery, as well as between consciousness after surgery and outcome of stroke.

Conclusions. Overall post-surgery mortality was 87%; in patients with supratentorial hemorrhages in a coma – 91.3%, with a hematoma volume of more than 60 cc – 88.9%, more than 70 cc – 91.6%. With the volume of subcortical hematoma to 60 cc and level of consciousness more than 7 points postoperative mortality does not exceed 33%.

Keywords: supratentorial hemorrhage, infratentorial hemorrhage, Glasgow Coma Scale, hematoma volume.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 73–77.

УДК 616.314/716.8-06:616.3-089.23:611.018.3

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.78-80

Изменение свойств костной ткани у подростков с сочетанной ортодонтической и хронической соматической патологией

Ю.А. Калиниченко

Луганский государственный медицинский университет (Украина, 9100, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1)

Своевременность профилактики и коррекции остеопенического синдрома очень важна для врача-ортодонта. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности остеопении среди подростков, особенно при сочетании зубочелюстных аномалий и хронической патологии пищеварительной системы. Для профилактики остеопороза в подростковом возрасте необходимо рациональное питание, препараты кальция в критические периоды роста и во время ортодонтического лечения, своевременное выявление, лечение и профилактика заболеваний пищеварительной системы. Ультразвуковая денситометрия является надежным и информативным скрининг-методом определения состояния костной системы у подростков с зубочелюстными аномалиями, который должен шире использоваться на этапе подготовки к ортодонтическому лечению.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, заболевания желудочно-кишечного тракта, остеопороз, факторы риска.

В процессе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий (ЗЧА) в результате воздействия ортодонтической аппаратуры изменяется анатомическое строение костной ткани [1, 2, 6, 10]. Костная ткань является динамичной системой, которая постоянно обновляется за счет процессов моделирования [4, 8]. Ортодонтический аппарат – специфический раздражитель или стимулятор, вызывающий тканевую перестройку и закрепляющий новую стабильную форму элементов зубочелюстной системы. Наиболее часто лечение ЗЧА начинается в подростковом возрасте на пике формирования костной массы – ключевом этапе возрастного формирования скелета, определяющем прочность кости на протяжении всей последующей жизни человека. Костная ткань служит депо для минеральных веществ, и его размеры определяются балансом между поступлением и выведением минералов из организма. Общеизвестна роль кальция, как основного элемента, участвующего в формировании структуры костей [3, 8, 11]. При недостаточном поступлении кальция с пищей у подростков сравнительно быстро нарушается его гомеостаз, что обусловлено повышенными потребностями в минерале в условиях роста костей. К важным минеральным компонентам костной ткани относятся и фосфор, содержание которого в скелете в виде гидроксиапатита составляет 85% от общего количества в организме [8, 11]. Фосфор необходим как для минерализации костей, так и для повышения функциональной активности остеобластов [3, 7, 9]. Значительную роль здесь играет и магний, содержание которого в скелете составляет 59% от его общего содержания в организме [2, 6, 8, 11]. Можно полагать, что дисмикрэлементоз, нарушая метаболизм и снижая минерализацию костной ткани, оказывает негативное влияние на остеогенез в подростковом возрасте [1, 6, 12] и, соответственно, может негативно влиять на сроки и эффективность ортодонтического лечения.

Калиниченко Юрий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии ЛГМУ; e-mail: sirotchenko61@mail.ru

В клинической практике для определения начальных изменений структурно-функционального состояния костной ткани (osteopenii) у детей и подростков все чаще предпочтение отдается ультразвуковой остеоденситометрии [5, 6, 7]. Скорость распространения ультразвука служит показателем плотности и эластичности костей. Широкополосное ослабление ультразвука – второй качественный показатель, зависящий не только от плотности кости, но и от количества, размеров и пространственной ориентации трабекул.

Остеопенический синдром, как первая ступень нарушения структуры костной ткани, часто регистрируется в 12–15 лет у 40–45% подростков [2, 5]. В это же время, лидирующее место (до 80–85%) в подростковой патологии занимают хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастриты и гастродуодениты, – которые не могут не влиять на качество и сроки ортодонтического лечения. Исследования же, посвященные диагностике остеопенических состояний у подростков с ЗЧА при сочетанной хронической патологии верхних отделов ЖКТ и тактике врача-ортодонта немногочисленны.

Целью настоящей работы стала оценка состояния костной ткани и распространенности остеопенического синдрома у подростков на фоне хронических заболеваний ЖКТ.

Материал и методы

Обследовано 127 подростков 10–15 лет с ЗЧА. Основную группу составили 50 человек с ЗЧА без клинических признаков хронических заболеваний ЖКТ в течение последних двух лет. В группу сравнения вошли 77 человек с ЗЧА, имевших клинические признаки хронических заболеваний ЖКТ (47 подростков с хроническим гастродуоденитом в сочетании с билиарными дисфункциями, 30 подростков с хроническим гастродуоденитом). Анамнез заболеваний ЖКТ был не менее 2–3 лет, на момент обследования наблюдалась стойкая ремиссия

не менее 6 месяцев. По социальному статусу, пищевым привычкам и половому распределению группы были статистически однородны. Все обследованные не имели хронической патологии со стороны эндокринной, мочевыводящей или нервной систем, ни один подросток не занимался спортом профессионально. Все дети были осмотрены педиатром (антропометрия), при необходимости – детскими специалистами. Проведена контрольная сонография органов брюшной полости. Исследование структурно-функционального состояния костной ткани осуществляли на пяточной кости с помощью ультразвукового денситометра Sonost 2000, оснащенного педиатрической референтной базой. Определяли скорость распространения ультразвука в костной ткани (м/с), широкополосное ослабление ультразвука (дБ/МГц), рассчитывали индекс прочности кости (%), оценивали показатель Z-score (до -1 SD – норма, от -1 SD до $-2,5$ SD – остеопения).

С целью выявления факторов риска формирования остеопенического синдрома проводилось экспресс-анкетирование. Использовали анкету, модифицированную из международного валидизированного инструмента по оценке качества питания – FFQ (Food Frequency Questionnaire) [7]. Уровень потребления пищевого кальция рассчитывался исходя из его количества, полученного за счет молочных продуктов – основных донаторов этого макроэлемента. Особенностью анкеты стала параллельная оценка косвенных признаков дефицита кальция (состояние ногтей, волос, эмали зубов, проявления рахита в раннем возрасте и т.д.). Даже один признак дефицита кальция, и, как следствие, возможных нарушений плотности костной ткани у подростков, определял необходимость дальнейшего проведения ультразвуковой остеоденситометрии.

Статистическая обработка результатов выполнялась с применением корреляционного анализа (по Пирсону), а также критериев Фишера и Стьюдента.

Результаты исследования

Только 10,7 % представителей основной группы и 15,6 % подростков группы сравнения имели предрасположенность к заболеваниям двигательного аппарата. Считали свой образ жизни активным 65,2 и 75,2 % подростков этих групп, соответственно, но только 34,2 и 17,6 % из них регулярно посещали уроки физкультуры, остальные вели малоподвижный образ жизни.

Рост меньше 25-го перцентиля имели 21,2 и 28,8 % представителей основной и группы сравнения, соответственно. Дефицит массы был обнаружен у 20,8 % подростков в группе сравнения (независимо от пола) и только у 7,8 % подростков в основной группе. Клинические проявления остеопенического синдрома в группах выражались в жалобах на боли в спине (25,2 и 27,8 %), боли в мышцах и суставах нижних конечностей (40,1 и 45,5 %), парестезии (33,4 и 35,6 %). Нарушение осанки было обнаружено у 56,8 % подростков основной группы и у 60,1 % подростков группы

сравнения, гипермобильность суставов отмечена в 23,6 и 36,5 % случаев, плоскостопие – в 17,8 и 20,6 % случаев, соответственно.

По данным анкетирования, практически половина (45,5 %) членов основной группы имела не менее двух признаков дефицита кальция, в группе сравнения их было больше в 1,7–1,8 раза, то есть практически каждый подросток с ЗЧА и заболеваниями ЖКТ демонстрировал признаки дефицита кальция. Среднесуточное количество кальция, которое пациенты получали с продуктами питания, составило лишь 580 и 680 мг в основной и сравнительной группах, соответственно, что в 1,75–2 раза ниже минимальной суточной нормы (1200 мг).

Широкополосное ослабление ультразвука в костной ткани у подростков обеих групп характеризовались физиологической возрастной вариабельностью. В целом этот показатель в основной группе колебался от 3582,5 до 3830,8 м/с среди мальчиков и от 3545,9 до 3965,2 м/с – среди девочек. Наиболее высокие значения в этой группе независимо от пола были продемонстрированы в возрасте 14–15 лет. В группе сравнения широкополосное ослабление ультразвука среди мальчиков оказалось в 2,3–2,7 раза ниже, и наиболее значительные показатели как у мальчиков, так и у девочек регистрировались на 1,5–2 года позже, чем в основной группе. В период полового созревания этот показатель в основной группе вырос на 2,2 % у мальчиков и на 5,6 % у девочек, что достоверно не отличалось от группы сравнения (2,1 % – у мальчиков и 3,9 % – у девочек). Частота выявления остеопенического синдрома у подростков с заболеваниями ЖКТ оказалась в 2,4–4,3 раза выше (табл.).

У мальчиков основной группы значения широкополосного ослабления ультразвука в костной ткани были достоверно взаимосвязаны с основными антропометрическими показателями: в 10 лет – с показателями роста и массы тела ($r=0,42$ и $r=0,57$, соответственно), в 12 лет – с показателями роста ($r=0,37$), в 15 лет – с показателями массы тела ($r=0,4$). У девочек эти значения были взаимосвязаны только с показателями роста: в 10, 12 и 15 лет – $r=0,4$, $r=0,37$ и $r=0,48$, соответственно. В группе сравнения прямая связь была доказана в 15 лет с ростом как у юношей ($r=0,46$), так и у девушек ($r=0,39$).

Более трети (35,2 %) подростков с ЗЧА без заболеваний ЖКТ имели признаки остеопении легкой степени: Z-score $-1,5 \pm 0,21$ SD. В то же время в группе сравнения 42,1 % детей продемонстрировали среднюю

Таблица

Частота признаков остеопении у подростков с ЗЧА

Возраст, лет	Основная группа			Группа сравнения		
	кол-во наблюдений	в т.ч. с остеопенией		кол-во наблюдений	в т.ч. с остеопенией	
		абс.	%		абс.	%
10–12	9	2	22,2	22	10	45,5
13–15	41	10	24,3	55	35	63,6
Всего:	50	12	24,0	77	45	58,4

степень ее выраженности: Z-score – $-1,8 \pm 0,19$ SD (табл.). Были выявлены причины, которые могли способствовать снижению минеральной плотности костей у подростков с ЗЧА, и сформированы групповые факторы риска: вредные привычки и неправильное питание, а также хронические заболевания пищеварительной системы. У девушек группы сравнения к факторам риска добавились проявления аллергии и дисфункция желчевыводящих путей, у девушек основной группы – гиподинамия.

Обсуждение полученных данных

Как известно, метаболизм костной ткани связан с гомеостазом кальция и фосфора, составляющих неорганическую часть костного матрикса (на 35 и 50 %, соответственно) [11]. Наиболее интенсивное воздействие кальция на кость отмечается в препубертатном и пубертатном периодах.

По результатам исследования практически каждый подросток с ЗЧА и заболеваниями ЖКТ и более 40 % подростков с ЗЧА имели признаки дефицита кальция. Анализ особенностей пищевого рациона показал, что среднесуточное количество кальция, которое подростки получали с продуктами питания, оказалось ниже минимальной суточной нормы, что служит прямым фактором риска остеопении. К наиболее значимым факторам риска снижения качества костной ткани у подростков можно отнести вредные привычки и неправильное питание, а также хронические заболевания пищеварительной системы.

Данные ультразвуковой остеоденситометрии подтвердили, что свыше трети подростков с ЗЧА без заболеваний ЖКТ имели признаки остеопении легкой степени выраженности. При сочетании ортодонтической патологии и хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ степень остеопении достигала средней выраженности.

Таким образом, для того чтобы не менять временные параметры фиксации зубов или силовые нагрузки, не пролонгировать сроки лечения зубочелюстных аномалий, врачу-ортодонту необходимо еще до начала лечения установить наличие хронической патологии ЖКТ, оценить степень дефицита кальция и определить степень изменения плотности костной ткани у конкретного пациента. Все подростки с ЗЧА еще на этапе подготовки к ортодонтическому лечению должны получить рекомендации по коррекции режима питания, а также – один из комбинированных препаратов, корригирующих гомеостаз макро- и микроэлементов в условиях остеопении. Особое внимание следует уделять пациентам с ЗЧА, имеющим в анамнезе хроническую патологию верхних отделов ЖКТ, так как без предварительной подготовки ортодонтическое лечение здесь может быть неэффективным.

References

1. Vertegel A.O., Ovcharenko L.S. Modern views on bone formation as a system process, showing the development of a healthy child // *Child's Health*. 2009. No. 5. P. 123–126.

2. Doskin V.A., Keller H., Muraenko N.M. Morphological and functional constants of the child's body. M.: Meditsina, 2010. 288 p.
3. Korovina N.A., Zakharova I.N., Cheburkin A.V. Disorders of phosphorus and calcium metabolism in children. Problems and solutions. M.: Meditsina, 2005. 70 p.
4. Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Bogdanova A.V. The frequency and reasons for the decline of bone density in adolescent girls // *Practical Medicine*. 2009. No. 2. P. 23–25.
5. Povoroznyuk V.V. Age features state of the spongy bone tissue in the population of Ukraine: Evidence of ultrasonic densitometry // *Journal of AMS of Ukraine*. 2007. Vol. 3, No. 1. P. 127–133.
6. Scheplyagina L.A., Moiseeva T.Yu., Kovalenko M.V. Osteopenia in children (diagnosis, prevention and correction). M.: Nauka, 2005. 123 p.
7. Bayer H.J., Blum R.E., Rockett H.R.H. Use of a food frequency questionnaire in American Indian and Caucasian children: a validation study // *BMC Public Health*. 2015. Vol. 5. P. 135.
8. Cashman K. D. Milk minerals (including trace elements) and bone health // *Int. Dairy J.* 2008. No. 16. P. 1389–1398.
9. Cromer B., Harel Z. Adolescents: at risk for osteoporosis? // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2010. No. 39. P. 565–574.
10. Gunnes M., Lehmann E.H. Physical activity and trabecular bone gain in healthy children and adolescence: A prospective study // *Acta Paediatr.* 2008. Vol. 85. P. 19–25.
11. Lötters F. J. B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products // *Osteoporos Int.* 2013. Vol. 24, No. 1. P. 139–150.
12. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ*. 2010. Vol. 182, No. 17. P. 1864–1873.

Поступила в редакцию 11.04.2016.

CHANGING THE PROPERTIES OF BONE TISSUE IN ADOLESCENTS WITH COMBINED ORTHODONTIC AND CHRONIC SOMATIC DISEASES

Yu.A. Kalinicheko

Lugansk State Medical University (1 50-letiya Oborony Luganska Kv. Lugansk 9100 Ukraine)

Objective. The study objective is an assessment of bone tissue condition and a prevalence of osteopenic syndrome in adolescents with chronic diseases of the gastrointestinal (GI) tract.

Methods. Examined a total of 127 adolescents aged 10–15 years of dentoalveolar anomalies, including 77 people with chronic gastroduodenitis. We determines the rate of propagation of ultrasound in bone tissue, broadband ultrasound attenuation, bone strength index was calculated, assessed the presence and severity of osteopenia. To assess the risk factors of osteopenic syndrome conducted rapid surveys on the basis of an international validated tool to assess the quality of food – FFQ (Food Frequency Questionnaire).

Results. Almost every teenager with dentoalveolar anomalies in conjunction with gastrointestinal diseases showed signs of calcium deficiency. Broadband ultrasound attenuation in bone tissue among boys in this group was by 2.3–2.7 lower, and most important indicators of both boys and girls were registered at 1.5–2 years later than adolescents without disease of GI tract. The incidence of osteopenic syndrome in patients with gastrointestinal diseases was by 2.4–4.3 higher.

Conclusions. All teenagers with dentoalveolar anomalies in preparation for orthodontic treatment should receive advice on diet correction, and one of the combined drugs, correcting macro- and microelements homeostasis in conditions of osteopenia.

Keywords: dentoalveolar anomalies, gastrointestinal disease, osteoporosis, risk factors.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 78–80.

УДК 616.379-008.64-036.12-089.819.843
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.81-83

Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита

И.А. Сарванов, В.Г. Раповка, О.А. Соболевская

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 76 пациентов 26–64 лет с хроническим панкреатитом. Выполнялись дренирующие, резекционные и смешанные операции на поджелудочной железе. Сделаны выводы, что при хроническом панкреатите с дилатацией протоков продольная панкреатоеюностомия является безопасным и надежным средством облегчения боли при минимальных потерях эндокринной и экзокринной функций органа. При кальцинозе головки железы и отсутствии сахарного диабета показаны резецирующие вмешательства. В декомпенсированной стадии хронического панкреатита при умеренном болевом синдроме оперативное лечение нецелесообразно.

Ключевые слова: поджелудочная железа, экзокринная и эндокринная недостаточность, продольная панкреатоеюностомия, операция Frey.

Хронический панкреатит – необратимое воспалительное заболевание поджелудочной железы с прогрессирующим нарушением эндокринной и экзокринной недостаточности органа [5]. Нередко хронический панкреатит протекает с жизненно угрожающими осложнениями: портальной гипертензией, механической желтухой и нарушением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке. Лечение хронического панкреатита до сих пор служит предметом дискуссий и различного подхода к тактике и выбору метода хирургического вмешательства [1, 9, 11].

Материал и методы

На базе Приморской краевой клинической больницы № 1 (Владивосток) с 1998 по 2014 г. прооперированы 76 пациентов 26–64 лет с хроническим панкреатитом. У большинства из них (64 случая – 84,2 % наблюдений) заболевание расценено как алкогольный, в 9 случаях – как идиопатический и в 3 случаях – как лекарственный панкреатит. Курящими были 69 человек (90,8 %).

Диагноз основывался на клинических данных и объективном обследовании, которое включало ультразвуковую диагностику, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы определялась по наличию большого количества нейтрального жира в фекалиях, эндокринная – методом двойной сахарной нагрузки. Сахарный диабет диагностирован в 14 случаях (20,6 %), снижение толерантности к глюкозе определено у 5 человек (7,4 %). Анемия зарегистрирована у 10 человек, гипоальбуминемия менее 35 г/л была в 12 случаях (эти пациенты перед вмешательством получали энтеральную и парентеральную белковую поддержку).

68 пациентам (60 мужчин и 8 женщин) с длительностью панкреатического анамнеза от 2 до 27 лет

Сарванов Игорь Алексеевич – канд. мед. наук, доцент института хирургии ТГМУ; e-mail: sarvanov@bk.ru

выполнены резекционные и дренирующие операции на поджелудочной железе. Показаниями к хирургическому лечению служили: продолжительные интенсивные боли в животе, увеличение головки поджелудочной железы, расширение вирсунгова протока более чем на 5 мм. Наличие механической желтухи (3 наблюдения) или нарушение пассажа пищи (3 наблюдения) потребовали выполнения вмешательства в ближайшие дни. Портальная гипертензия не рассматривалась в качестве противопоказания к операции.

Наложение продольного панкреатоеюноанастомоза по Puestow и частичную резекцию головки железы с продольной панкреатоеюностомией по Frey выполняли по методикам, описанным авторами [6, 12]. С начала внедрения метода хирургического лечения хронического панкреатита проводили только операцию по Puestow, а с 2008 г. при значительном фиброзе, кальцинозе или кистозных изменениях головки органа прибегали к методу Frey или панкреатодуоденальной резекции в пилоросохраняющем варианте. Всего выполнено 60 вмешательств по Puestow (в 3 случаях, дополненных резекцией хвоста железы, в 6 – наложением билиодигестивного или гастроэнтероанастомоза) и 8 по Frey (в т.ч. две панкреатодуоденальных резекции).

Еще в 8 случаях при декомпенсированной стадии хронического панкреатита с экстрапанкреатическими осложнениями накладывались только обходные анастомозы по поводу механической желтухи и/или дуоденальной непроходимости. Декомпрессия протоков поджелудочной железы не выполнялась, так как болевой синдром к моменту развития этих осложнений уже отсутствовал или был незначительным.

Отдаленные результаты лечения анализировались не менее чем через 12 месяцев после операции. Уровень боли оценивался в баллах по цифровой шкале NRS (Numerical Rating Scale). Дефицит питания определялся по индексу массы тела (ИМТ). Различия оценивались по U-критерию Манна–Уитни и t-критерию Стьюдента.

Таблица

Ранние послеоперационные осложнения у 68 пациентов, оперированных на поджелудочной железе

Осложнение		Кол-во пациентов	
		абс.	%
Истечение панкреатического сока		4	5,9
Инфекция	кожи	3	4,5
	мочевых путей	2	2,9
	легких (пневмонии)	5	7,3
Печеночная недостаточность		2	2,9
Атония желудка		1	1,5
Повторные операции	при ранней кишечной непроходимости	2	2,9
	при кровотечении	1	1,5
Всего:		20	29,4

Результаты исследования

Из 68 пациентов, перенесших реконструктивные операции на поджелудочной железе по Puestow и Frey, ранее боли возникали ежедневно у 30, еженедельно – у 26, ежемесячно – у 12 человек. На сильные боли жаловались 28, на боли средней силы – 34, на умеренные боли – 6 пациентов (82,4 % больных госпитализировались по поводу этих болей). ИМТ в среднем составил 19,2 кг/м², варьируя в диапазоне от 15,1 до 25,2 кг/м².

Объем резецированной ткани головки поджелудочной железы колебался от 4,5 до 9 см³. Камни в поджелудочной железе во время операции обнаружены у 64 человек (94,1 %), микрокисты найдены 32 случая (47,1 %), расширенный вирсунгов проток – во всех наблюдениях. Послеоперационной летальности не было, ранние осложнения зарегистрированы в 29,4 % наблюдений (табл.).

В обоих случаях операции по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости ограничились разделением спаек, а при лапароскопии по поводу диафрезного кровотечения выполнены удаление гематомы и редренирование брюшной полости. Инфекционные осложнения чаще встречались у лиц с гипоальбуминемией: в 5 из 12 случаев против 5 случаев из 56 с содержанием белка выше 35 г/л (t=2,16). Корреляция частоты послеоперационных осложнений с другими синдромами оказалась недостоверной. При выписке у всех пациентов отмечено почти полное исчезновение болей, характерных для дооперационного периода. После восьми резекционных операций в семи случаях боли в животе отсутствовали или стали незначительными, в одном – сохранилась боль средней интенсивности (из-за небольшого количества наблюдений тщательного анализа результатов лечения в этой группе не проводилось).

У 59 пациентов после операции по Puestow отслежено состояние здоровья в срок от 12 до 184 месяцев. В 51 случае (86,45 %) зарегистрирован положительный

анальгетический эффект: боли прекратились у 40 и стали умеренными у 11 человек (U=117,5). В 5 случаях (8,5 %) после продольной панкреатоюностомии на фоне кальциноза головки поджелудочной железы боли уменьшились на порядок и стали умеренными или средними (U=0). У трех человек болевой синдром сохранился.

Масса тела оперированных в среднем увеличилась на 6,8 кг (от –2,3 до +21,6 кг). При этом средний ИМТ возрос с 19,2 до 22,9 кг/м² (U=82), что свидетельствует об улучшении питания после оперативного лечения. Сахарный диабет после операции развился в 10 наблюдениях (16,4 %), 3 человека, перенесших резекцию хвоста поджелудочной железы, поступили в клинику через 3–6 месяцев после вмешательства с кетоацидозом. В заместительной терапии ферментами поджелудочной железы из-за стеатореи нуждались 18 % оперированных. Из 64 пациентов с алкогольной природой заболевания стали полными трезвенниками лишь 3 человека (4,7 %), 9 человек (14,1 %) начали принимать алкоголь в течение 4–8 месяцев после операции, остальные – после года абстиненции.

Обсуждение полученных данных

Главным показанием к оперативному лечению хронического панкреатита служит сильная боль, а основной причиной заболевания является хронический алкоголизм [4, 7]. Поэтому эффективность хирургического лечения зависит не только от устранения боли, но и от социальной реабилитации больных. Ранняя хирургическая декомпрессия при дилатации протока поджелудочной железы при относительно сохранной ее функции может задержать развитие экзокринной и эндокринной недостаточности органа [10]. У 13,5 % пациентов, оперированных по методу Puestow, отмечен недостаточный анальгетический эффект, а при ретроспективном анализе у них подтверждены выраженные морфологические изменения в головке поджелудочной

железы (по-видимому, в этих случаях следовало применять резекционные вмешательства). Но у лиц только с дилатацией протоковой системы и незначительными фиброзно-кистозными изменениями железы результаты операции Puestow оказались вполне эффективными. Сторонники резекционных вмешательств (операции по Veger и Frey) считают, что только удаление патологического очага гарантирует эффект [2]. По нашим данным, у всех 6 пациентов, перенесших операцию Frey, в течение трех лет отмечены хорошие и отличные результаты по критерию уменьшения болевого синдрома.

После операции у пациентов, продолжающих употреблять алкоголь, быстро прогрессирует эндокринная недостаточность поджелудочной железы, что делает дискуссионным резекционный выбор вмешательства [8]. Кроме того, любой вариант резекции более травматичен, продолжителен по времени и чреват большей частотой осложнений. Поэтому чрезмерный радикализм при отсутствии существенного поражения головки органа, на наш взгляд, не вполне уместен.

В то же время, в литературе не определены четкие показания для отказа от операции на поджелудочной железе на декомпенсированной стадии хронического панкреатита с грубыми морфологическими изменениями, функциональной недостаточностью и с умеренными болями [3]. Мы сочли ненужным вмешательство на поджелудочной железе при наложении обходных анастомозов у всех 8 пациентов с декомпенсированным хроническим панкреатитом. Такое дополнение к операции только увеличило бы риск исхода на фоне полиорганной недостаточности. Усиления болевого синдрома в этих наблюдениях не отмечено. В данной категории тяжелых больных выживаемость оказалась крайне низкой: четыре человека скончались через 3–6 лет после наложения обходного анастомоза (три – от полиорганной недостаточности и один – от рака поджелудочной железы).

Выводы

1. При хроническом панкреатите с дилатацией протоков поджелудочной железы продольная панкреатоеюностомия является безопасным и надежным средством облегчения боли при минимальных потерях эндокринной и экзокринной функций органа.
2. При кальцинозе головки поджелудочной железы и отсутствии сахарного диабета показаны резецирующие вмешательства.
3. В декомпенсированной стадии хронического панкреатита при умеренном болевом синдроме операция на поджелудочной железе нецелесообразна.

References

1. Ivanov N.V. Long-term results of surgical treatment of patients with chronic pancreatitis // Pacific Medical Journal. 2008. No. 4. P. 11–16.
2. Kubyshkin V.A., Kozlov I.A., Dalgatov K.D. Surgical treatment of chronic pancreatitis with a primary lesion of the pancreatic head // Surgery. 2006. No. 5. P. 57–62.

3. Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L. [et al.]. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. 2006. Vol. 43. P. 127–238.
4. Gestic M.A., Callejas-Neto F., Chaim E.A. [et al.]. Surgical treatment of chronic pancreatitis with Frey procedure: current situation. Review article // Abcd, Arq. Bras. Cir. Dig. 2011. Vol. 24, No. 4. P.305–311.
5. Gestic M.A., Callejas-Neto F., Chaim E.A. [et al.]. Surgical treatment of chronic pancreatitis using Frey's procedure: a Brazilian 16-year single-centre experience // HPB (Oxford). 2011. Vol. 13, No. 4. P. 263–271.
6. Ho H.S., Frey C.F. The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy // Arch. Surg. 2001. Vol. 136. P. 1353–58.
7. Keck T., Wellner U.F., Riediger H. [et al.]. Long term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures // J. Gastrointest. Surg. 2010. Vol. 14, No. 3. P. 549–556.
8. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. [et al.]. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Gastroenterology. 2000. Vol. 119, No. 5. P. 1324–1332.
9. Mannel A., Adson M.A., McIlrath D.C., Ilstrup D.M. Surgical management of chronic pancreatitis: long-term results in 141 patients // Br. J. Surg. 1988. Vol. 75. P. 467–472.
10. Nealon W.H., Thompson J.C. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure // Ann. Surg. 1993. Vol. 217. P. 458–468.
11. Nehal S. Shah, Ajith K. Siriwardena. Variance in elective surgery for chronic pancreatitis // Journal of Pancreas. 2009. Vol. 10, No. 1. P. 30–36.
12. Partington P.F., Rochelle R.E.L. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct // Ann. Surg. 1960. Vol. 152. P. 1037–1043.

Поступила в редакцию 15.12.2016.

THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT METHOD OF CHRONIC PANCREATITIS

I.A. Sarvanov, V.G. Rapovka, O.A. Sobolevskaya
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Objective. Treatment of chronic pancreatitis is still a matter of debate and a different approach to tactics and the choice of surgical technique.

Methods. We studied the immediate and long-term results of surgical treatment of 76 patients 26–64 years with chronic pancreatitis. It was performed such pancreas surgery as draining, resection, and mixed operations.

Results. Postoperative mortality was not registered, early complications reported in 29.4% of cases. In 86.4% of patients after surgery for Puestow registered positive analgesic effect. The weight of operated patients, body mass index increased on average from 19.2 to 22.9 kg/m². Diabetes developed after surgery in 16.4% of cases. Three people who had undergone resection of the pancreatic tail, came to the clinic after 3–6 months after the intervention with ketoacidosis. 18% of operated patients needed substitution therapy of pancreatic enzymes due to steatorrhea.

Conclusions. In chronic pancreatitis with ductal dilatation longitudinal pancreaticostomy is a safe and reliable means of pain relief with minimal loss of exocrine and endocrine organ functions. In the calcinosis of a gland and the absence of diabetes resected surgery is indicated. In the decompensated stage of chronic pancreatitis with moderate pain syndrome surgery is inappropriate.

Keywords: pancreas, exocrine and endocrine insufficiency, longitudinal pancreaticostomy, operation Frey.

УДК 616.24-005.2-089.844

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.84-87

Коллапсотерапия при туберкулезе легких: возвращение к истокам

А.С. Шаповалов¹, А.А. Полежаев², С.А. Белов¹¹ Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2),² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлен краткий исторический литературный обзор появления и развития коллапсотерапии легких при туберкулезе. Описан собственный пятилетний опыт применения пневмоперитонеума в послеоперационном периоде и торакопластики в качестве самостоятельного и дополнительного методов лечения, в том числе у больных с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: искусственный пневмоторакс, пневмоперитонеум, торакопластика, аэростаз.

На фоне растущего числа больных с распространенными и деструктивными формами туберкулеза легких в сочетании с участвовавшими случаями множественной лекарственной устойчивости метод коллапсотерапии начинает активно возвращать себе ранее утраченные позиции во фтизиатрической клинике. Историческим поводом к внедрению этой процедуры в практику послужили наблюдения благоприятного влияния на течение кавернозного туберкулеза легких осложнений в виде спонтанного пневмоторакса или экссудативного плеврита. Впервые мысль о возможности использования пневмоторакса в лечебных целях пришла французскому физиологу Буррю в 1770 г. Его предположение в 1822 г. проверил в эксперименте на кролике Керсон, высказавшийся о целесообразности создания покоя пораженному туберкулезом легкому. В 1834 г. Ремедж, проводя дренирование каверны, получил открытый пневмоторакс, приведший к улучшению в течении туберкулезного процесса. В 1837 г. Штосек также отметил благоприятный исход легочного туберкулеза, осложненного спонтанным пневмотораксом [1, 3, 4].

Основоположником метода искусственного пневмоторакса считается Карло Форланини, который в 1882 г. впервые дал теоретическое обоснование и разработал технику его выполнения. В 1888 г. он с успехом наложил пневмоторакс больному легочным туберкулезом с экссудативным плевритом, а в 1894 г. на международном конгрессе в Риме доложил о двух случаях излечения пациентов этим способом. С того времени коллапсотерапия, как направление в лечении туберкулеза, получило признание во всем мире.

В начале новую методику применяли у безнадежно больных с распространенными поражениями. В дальнейшем метод наложения искусственного пневмоторакса путем разреза межреберного промежутка модернизировался многими его сторонниками (J. Murphy, 1898; A. Lemke, 1899; L. Brauer, 1906), но оставался небезопасным и нередко приводил к осложнениям. Толчком к повсеместному применению искусственного пневмоторакса стало изобретение пункционного

способа его наложения с присоединением к игле и трубкам манометра (К.М. Сапежко, 1899; Ch. Saugman, 1908). Изобретение рентгеновского аппарата сделало эту операцию практически безопасной и доступной не только для хирургов, но и для фтизиатров. В России первые сообщения о коллапсотерапии при туберкулезе легких были сделаны А.Н. Рубелем (1912) и А.Я. Штернбергом (1904). Последний утверждал, что искусственный пневмоторакс является «самым крупным завоеванием в борьбе с тяжелым туберкулезом легких, какое когда-либо знала медицина». Совершенствованием метода занимались отечественные фтизиатры В.А. Равич-Щербо (1927), А.И. Фурман (1929) и другие. В 1933 г., по данным С.Е. Незлина, лечением с применением искусственного пневмоторакса в СССР было охвачено 30 % больных с открытыми формами туберкулеза легких. По данным С.В. Массино, в 1937 г. только в Москве искусственный пневмоторакс был применен у 45 % вновь выявленных бациллярных больных с деструктивными формами туберкулеза легких. В 1944 г. искусственный пневмоторакс в СССР использовался более чем у 40 % вновь выявленных бактериовыделителей [12, 13].

Более щадящим методом коллапсотерапии туберкулеза легких стало введение воздуха в брюшную полость. Первое упоминание о пневмоперитонеуме при туберкулезе датируется 1893 г., когда Мозетнич-Морган предположил возможность введения воздуха в брюшную полость при туберкулезном перитоните и туберкулезе кишечника. В 1931 г. Банья применил пневмоперитонеум в клинике и дал его обоснование и описание технологии. После этого метод получил широкое распространение и во второй половине XX столетия был внедрен во многих странах, в том числе в СССР [3, 5, 7].

Более 70 лет до появления противотуберкулезных антибиотиков коллапсотерапия оставалась чуть ли не единственным эффективным средством лечения туберкулеза. В 50-х годах XX века с появлением противотуберкулезных препаратов метод коллапсотерапии начал стремительно терять свои позиции и к концу 70-х годов стал применяться крайне редко. В последние три десятилетия ряд клиницистов все же использовали

искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум в случаях лекарственно устойчивых форм туберкулеза [4, 13, 14]. Частота применения данных методов колебалась в широких пределах: от 14 до 61 %. Существовали противоречия в определении показаний и противопоказаний, сроков и длительности наложения пневмоторакса и пневмоперитонеума, а также в оценке значимости каждого метода и их совместного применения [5, 7, 8, 10, 12, 15].

В клинике хирургии туберкулеза пневмоперитонеум применялся как до операции, так и в послеоперационном периоде, в случаях, когда имелись очаговые обсеменения в нижних отделах легких, а также при обширных резекциях с целью скорейшего расправления оперированного легкого для профилактики таких осложнений, как остаточная полость, эмпиема плевры и бронхиальный свищ. При послеоперационном наложении пневмоперитонеума значительно уменьшалась потребность в торакопластике [9]. В последнее время ряд авторов вновь активно пропагандирует применение пневмоперитонеума и пневмоторакса [2, 7, 10, 15].

В нашей клинике (Приморский краевой противотуберкулезный диспансер) с 2010 по 2015 гг. с целью достижения аэростаза и профилактики формирования остаточной полости после резекции легкого пневмоперитонеум был наложен 218 больным (157 мужчин и 61 женщина), что составило около 13 % от общего числа оперированных (у 87 пациентов имелась множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам). При наложении первичного пневмоперитонеума в брюшную полость вводилось 1200–1600 мл воздуха с формированием воздушного пузыря под куполом диафрагмы со стороны операции. Пациентам рекомендовали по возможности длительно лежать на здоровом боку, в дальнейшем, при необходимости, вводилось еще 800–1200 мл воздуха через 2–3 дня до прекращения сброса газа по дренажам и отсутствию остаточной полости при рентгенологическом контроле.

В 47 случаях (21,6 %) пневмоперитонеум был наложен в условиях операционной или в течение первых часов после операции в палате интенсивной терапии. Целесообразность применения пневмоперитонеума здесь была обусловлена массивным спаечным процессом в плевральной полости, потребовавшим плеврэктомии и декортикации легкого, что заведомо вело к длительному поступлению воздуха по дренажам. 132 больным (60,6 %) пневмоперитонеум накладывали в первые трое суток после операции, когда интенсивность поступления воздуха по дренажам не уменьшалась за время наблюдения, и у 39 оперированных (17,8 %) данная процедура применялась при длительном неинтенсивном поступлении воздуха вследствие формирования микрофистул или дефектов легочной паренхимы.

Для достижения стойкого аэростаза в 92 наблюдениях (42,2 %) оказалось достаточно однократной

манипуляции, в 119 (54,6 %) потребовалось ее повторение (от 2 до 4 раз) и лишь в 7 случаях (3,2 %) пневмоперитонеум накладывали пять и более раз.

Негерметичность паренхимы легкого считается осложнением, если поступление воздуха по дренажам не прекращается в течение первых 7 суток после операции (Faber.L.P. et al., 1996). Некоторые авторы приводят и более длительные сроки аэростаза – до 10 суток [1]. Мы начинали активно бороться с длительным неинтенсивным воздухотечением на 7–10-е сутки.

В трех наблюдениях пневмоперитонеум не оказал должного эффекта в течение длительного времени, что вынудило нас выполнить в двух случаях торакопластику и в одном – реторакотомию с ушиванием дефектов паренхимы легкого с нанесением клеевой композиции [11]. Среди 218 больных, леченных с использованием пневмоперитонеума, случаев формирования остаточных плевральных полостей не зарегистрировано. Наши наблюдения позволяют сделать вывод, что пневмоперитонеум – эффективный вспомогательный способ коллапсотерапии для профилактики и прекращения длительного сброса воздуха и формирования остаточных полостей после резекции легкого. Применение пневмоперитонеума способствует сокращению длительности пребывания дренажей в плевральной полости, что снижает вероятность развития гнойных осложнений и улучшает общий прогноз заболевания.

Еще одним эффективным, но более травматичным методом коллапсотерапии (а точнее – коллапсохирургии) служит торакопластика. Данный метод также имеет глубокие исторические корни и является одним из первых способов хирургического лечения туберкулеза легких.

Термин «торакопластика» впервые предложил Эстландер в 1879 г., он употребил его при описании своей операции по поводу эмпиемы плевры. В 1885 г. Серенвилем была выполнена первая операция резекции ребер при кавернозном туберкулезе легких. Серенвиль считал, что для спадения полостей в легком необходимо сделать скелет грудной клетки более податливым и что количество удаляемых ребер должно зависеть от размеров каверны. Он резецировал передние отрезки 2-го и 3-го ребер четырем больным с верхушечными кавернами. В двух случаях манипуляция была дополнена дренированием полостей. После Серенвиля резекции ребер у туберкулезных больных производили Квинке (H. Quinke, 1888), Шпенглер (C. Spengler, 1890) и другие. Шпенглер первым предложил резецировать ребра не только над каверной, но и на большем протяжении. Он же ввел термин «экстраплевральная торакопластика».

Фридрих в 1907 г. по предложению Брауера выполнил операцию с одномоментным удалением восьми ребер (со 2-го по 9-е включительно) вместе с надкостницей и межреберными мышцами. Успех операции превзошел ожидания. Через 16 лет после такой торакопластики больной был в удовлетворительном

состоянии и работал. Вскоре Брауер и Фридрих модифицировали предложенную операцию. Наркоз заменили инфильтрационной и регионарной анестезией. Реберную надкостницу и межреберные мышцы стали сохранять. Количество резецируемых ребер увеличили до десяти (с 1-го по 10-е включительно). Операция Брауера–Фридриха в ряде случаев давала клиническое улучшение и прекращение бактериовыделения, однако она не получила широкого распространения вследствие большой травматичности (послеоперационная летальность достигала 50 %).

Весомый вклад в развитие учения о торакопластике внес Зауэрбрух, разработавший в 1911 г. методику тотальной паравертебральной торакопластики. Ее суть заключалась в удалении задних отрезков ребер до поперечных отростков позвонков и обширную резекцию 1-го ребра. Он впервые начал производить двухэтапные торакопластики, ранее рекомендованные Брауером (1909). Во всех случаях Зауэрбрух считал необходимой резекцию 10–11-го ребер, полагая, что только такая обширная декостация создает покой для легкого и предупреждает аспирацию мокроты в его нижние отделы. Операция Зауэрбруха сопровождалась 15 % послеоперационной летальностью и была господствующей в коллапсохирургии туберкулеза в течение многих лет. Однако ее недостатком было резкое угнетение дыхательной функции легкого даже при небольшой распространенности процесса. В последующем разработки методик торакопластики шли в двух направлениях: создания частичных (селективных, экономных) модификаций и расширения объема вмешательства за счет полноты удаления ребер. В 30-х годах XX века А.Г. Гильман (1934), Н.Г. Стойко (1934) и Л.К. Богуш (1936) разработали новые варианты верхней торакопластики, которые сделали операцию менее опасной и более эффективной [3].

До начала 60-х годов XX столетия торакопластика оставалась единственной коллапсохирургической операцией, позволявшей достичь 60 % клинического эффекта. С внедрением в практику резекции легкого она утратила ведущую роль в хирургии туберкулеза легких, однако отношение к ней до настоящего времени остается весьма противоречивым. Ряд авторов рассматривает торакопластику, в основном, как операцию резерва при противопоказаниях к радикальным вмешательствам. По данным В. Н. Наумова и др., показания к торакомиопластическим операциям остаются достаточно широкими [3].

Из огромного разнообразия видов экстраплевральной торакопластики наиболее часто применяется верхнезадняя торакопластика по Л.К. Богушу (1979), суть которой заключается в экстраплевральной резекции заднебоковых отделов 5–7-го ребер с обязательным полным удалением 1–2-го ребер до хрящей с пересечением больших массивов мышц [3, 9]. Травма дыхательных мышц, значительная флотация грудной стенки приводят к нарушениям гемодинамики и легочной

вентиляции. Частично эта проблема решается применением давящей повязки или пелота. Однако повязка, сдавливая резецированное легкое и грудную стенку с обеих сторон, уменьшает дыхательную экскурсию, что способствует развитию бронхолегочных осложнений. Также возникает выраженный косметический дефект – деформация грудной клетки на стороне операции. Потеря костного каркаса постепенно приводит к деколлабированию легкого, тем самым снижая эффективность вмешательства [9].

В 1956 г. В. Бьерк для предупреждения указанных выше недостатков экстраплевральной торакопластики предложил остеопластическую торакопластику, предусматривающую сохранение ребер. Операция заключается в поднадкостничной резекции паравертебральных отрезков верхних четырех или пяти ребер. Затем свободные концы ребер перфорируют, низводят и подшивают к нижнему неудаленному ребру, создавая таким образом «новый» плевральный купол.

В. Бьерк предложил базовый принцип выполнения операции, в дальнейшем хирурги только пытались ее усовершенствовать разными способами. Одни предлагали производить пересечение хрящей 1–2-го ребер у грудины через дополнительный парастернальный разрез, другие предлагали стягивать книзу межреберные мышечные пучки и фиксировать их к надкостнице нижележащего ребра. Все модификации объединяет формирование парамедиастенального канала, куда может выпячиваться часть легкого с формированием «легочной грыжи» [12]. Для борьбы с этим осложнением в 2010 г. нами был предложен способ фиксации легкого сетчатым имплантом (RU 2469661). Суть предложения заключается в том, что торакопластику реализуют в остеопластическом варианте, для чего паравертебральным разрезом обнажают задние отрезки с 1-го по 5-е ребро, после этого их пересекают у позвоночника. 2–5-е ребра резецируют: 2-е ребро – на 3 см, 3-е ребро – на 5 см, 4-е ребро – до задней подмышечной линии, 5-е ребро – до передней подмышечной линии. Из мелкоячеистой сетки, выполненной из нерассасывающегося биосовместимого синтетического материала, выкраивают стягивающий элемент в виде ленты шириной от 2 до 5 см и длиной, обеспечивающей возможность фиксации ее концов к ребрам. При этом один конец ленты фиксируют к 1-му грудно-реберному сочленению или, при размерах каверн более 4 см, – ко 2-му грудно-реберному сочленению. После этого свободный конец ленты перебрасывают через купол легкого, удерживая один ее край вплотную к средостению, и с натяжением фиксируют свободный конец к неудаленному 6-му ребру. Затем формируют костно-реберный каркас из задних отрезков 1–3-го ребер, для чего их поочередно низводят и фиксируют нерассасывающимися лигатурами к 6-му ребру.

Данным способом в нашей клинике с 2010 по 2015 гг. были оперированы 62 больных (55 мужчин и 7

женщин), у 37 из которых (59,7 %) был туберкулезный процесс с устойчивыми формами возбудителя. У 17 пациентов вмешательство выполнялось с целью уменьшения объема плевральной полости после ранее перенесенной операции (комбинированная лобэктомия, полисегментарная комбинированная анатомическая резекция легкого). В качестве первого (паллиативного) вмешательства при наличии каверн торакопластика была выполнена 41 больному. Для борьбы с послеоперационными осложнениями модифицированная торакопластика была сделана четырем пациентам с длительным просачиванием воздуха из паренхимы легкого (2 случая) и с формированием остаточной полости (2 случая). Все больные перенесли операцию удовлетворительно. Обезболивание наркотическими анальгетиками прекращалось на 2–3-и сутки, ненаркотические анальгетики применялись, максимум, до 7-го дня после операции. На контрольных рентгенограммах в течение месяца после операции признаков формирования парамедиастенальных выпячиваний выявлено не было, желаемый эффект (уменьшение объема плевральной полости и размеров каверн, прекращение воздухоотечения и ликвидации остаточной плевральной полости) удалось достичь во всех случаях (годовой катамнез прослежен у 12 человек).

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что торакопластика является эффективным, как самостоятельным, так и вспомогательным (этапным) методом коллапсохирургии. Однако показания к ее применению должны быть четко обоснованы, в связи с развитием необратимых изменений костного каркаса грудной клетки и ее деформации в послеоперационном периоде.

Заключение

Коллапсотерапия, которая до середины XX века была единственно эффективным способом лечения туберкулеза, оказалась незаслуженно забыта на фоне эйфории от открытия антибиотиков и лишь с появлением лекарственно-устойчивых форм заболевания вновь завоевывает утраченные позиции. Активное возвращение к «забытым» методам коллапсотерапии поможет справиться со сложной ситуацией антибиотикорезистентности и снизить возникновение первично устойчивых форм туберкулеза. Коллапсотерапия, в том числе и коллапсохирургия, в современных условиях уже не является единственным методом борьбы с туберкулезом, а сочетается с антибиотикотерапией, и лишь такой комплексный подход здесь наиболее перспективен на фоне растущей лекарственной устойчивости *Micobacteria tuberculosis*.

References

1. Bazarov D.V. Justification of evidence and the scope of surgical resection for lung reduction in patients with diffuse emphysema: thesis, PhD. M., 2007. 163 p.
2. Barkanova O.N., Gagari S.G., Kaluzhenina A.A. The use of collapse therapy in the treatment of destructive pulmonary tubercu-

3. Bogush L.K., Kalinichev G.A. Corrective operations for resection of the lungs. Tbilisi: Sabchota Sakartvelo, 1979. 122 p.
4. Vasileva I.A., Kuzmina N.V., Erokhin V.V. Collapse therapy in combined treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance of the pathogen. M.: GEOTAR-Media. 2014. 237 p.
5. Vinnik L.A. Modern gas collapse therapy of pulmonary tuberculosis: methods, and recommendations for doctors and students. Astrakhan, 1999. 39 p.
6. Guseynov G.K., Adzиеv A.A., Mutalikhov M.A. [et al.]. Collapse therapy and local administration of anti-TB drugs in the combined treatment of destructive and drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis // Jubilee collection of scientific works dedicated to the 80th anniversary of the Dagestan State Medical Academy. Makhachkala, 2012. P. 382–384.
7. Kildyusheva E.I., Motus I.Ya., Skorniyakov S.N. [et al.]. Combined use of collapse therapy methods for destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis is one of the ways to improve the effectiveness of treatment // Phthisiology and Pulmonology. 2015. No. 2. P. 20–21.
8. Krasnov V.A., Andrenko A.A., Belyavskiy V.E. [et al.]. Possibilities of artificial pneumothorax in the surgery of progressive bilateral destructive pulmonary tuberculosis // Problemy tuberkuleza. 1994. No. 6. P.31–34.
9. Levin A.V., Kagalovskiy G.M., Maksimenko A.A., Samuylenkov A.M. Surgical treatment of tuberculosis and other lung diseases: materials of jubilee scientific conference. Chelyabinsk, 2001. P. 35–37.
10. Motus I.Ya., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I. Artificial pneumothorax in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis, complicated by drug resistance of the pathogen // Problemy tuberkuleza. 2005. No. 12. P. 22–26.
11. Polezhaev A.A., Shapovalov A.S., Belov S.A. [et al.]. The use of latex glue in phthisiosurgery // Pacific Medical Journal. 2014. No. 1. P. 88–90.
12. Salmanakhov A.R. Collapse therapy in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis: thesis, PhD. Makhachkala, 2009. 142 p.
13. Sokolov V.A., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. [et al.]. Opportunities for the collapse therapy in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis // Problemy tuberkuleza. 2002. No. 5. P. 16–19.
14. Chukanov V.I., Mishin V.Yu., Sigaev A.T. The effectiveness of artificial pneumothorax in the treatment of patients with multiple drug resistance of mycobacteria // Problemy tuberkuleza. 2004. No. 8. P. 22–24.
15. Shevchenko A.A., Zhila N.G., Shevchenko A.V. Collapse surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis // Yakut Medical Journal. 2014. No. 1. P. 9–11.

Поступила в редакцию 23.05.2016.

COLLAPSE THERAPY IN PULMONARY TUBERCULOSIS: A RETURN TO BASICS

A.S. Shapovalov¹, A.A. Polezhaev², S.A. Belov¹

¹ Primorskiy Regional Tuberculosis Treatment Centre (2 Pyatnadsataya St. Vladivostok 690041 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. The brief historical review of literature covers the emergence and development of the collapse therapy of lungs in tuberculosis. Described the five-year experience of pneumoperitoneum in the postoperative period, and the application of thoracoplasty as a separate and additional treatment, including patients with multi-drug resistance.

Keywords: artificial pneumothorax, pneumoperitoneum, thoracoplasty, aerostasis.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 84–87.

УДК 616.65-007.6-089.849.114

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.88-90

Сравнительная оценка эффективности различных энергетических блоков в биполярной хирургии простаты

Д.В. Семёнычев, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин, И.В. Карпухин, А.Б. Пучкин, А.Д. Кочкин, А.В. Кнутов

Дорожная клиническая больница на станции Горький ОАО РЖД (603140, г. Нижний Новгород, ул. Таллиннская, 8в)

На долю доброкачественной гиперплазии предстательной железы приходится более 40% от числа всех болезней у мужчин старше 50 лет. Основным оперативным методом лечения этого заболевания остается трансуретральная резекция. Описан опыт использования универсальной энергетической платформы Thunderbeat (Olympus), позволившей весомо улучшить качество биполярной вапорезекции простаты.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, биполярная вапорезекция, платформа Thunderbeat, блок UES-40.

В соответствии с современной геронтологической концепцией, здоровье и качество жизни мужчин старше 50 лет зависят от четырех неонкологических состояний: сердечно-сосудистой патологии, эректильной дисфункции, депрессии и доброкачественной гиперплазии предстательной железы [4]. При этом на долю последней приходится более 40% от числа всех болезней мужчин данной возрастной группы [2]. Основным оперативным методом лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы остается трансуретральная резекция [1, 3, 5]. Развитие технологий в лечении доброкачественных опухолей простаты привело к появлению биполярных методов [6, 9]. Их физическая основа состоит в конвертации радиочастотной энергии электропроводящей жидкости в плазменное поле, вмещающее ионизированные частицы, которые разрушают молекулярные связи в структуре тканей. Из-за небольшого диапазона ускоренных частиц в плазме этот процесс расщепления ограничивается поверхностным слоем ткани. Необходимое воздействие выполняется с использованием технологии коагуляции, которая позволяет выполнять одномоментно резекцию и коагуляцию при относительно низких температурах – от 40 до 70 °С.

Доказано, что применение биполярной хирургии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы снижает уровень интраоперационной кровопотери [7, 8]. Однако стремление свести к минимуму количество осложнений подобных вмешательств, наиболее грозным из которых является кровотечение [9], привело к появлению новых усовершенствованных способов лечения, таких как биполярная вапорезекция. Главное отличие биполярной вапорезекции от стандартной биполярной резекции заключается в использовании петли-электрода, которая значительно шире и толще обычной петли. Основными проблемами, с которыми столкнулись при внедрении в практику нового метода

лечения, – это неадекватная активация петли и неустойчивость плазматического поля. Однако появление новых «умных» энергетических платформ, по мнению производителей, должно устранить эти недостатки. Одна из таких платформ – Thunderbeat компании Olympus.

Цель нашего исследования заключалась в сравнительной оценке результатов биполярной вапорезекции при использовании различных электрохирургических блоков.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 74 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, оперированных в урологическом центре ДКБ на ст. Горький ОАО РЖД с января 2013 по август 2014 г. В 34 случаях (основная, 1-я группа) применена биполярная вапорезекция на универсальной энергетической платформе Thunderbeat, в 40 случаях (контроль, 2-я группа) – биполярная трансуретральная вапорезекция с использованием электрохирургического блока UES-40. Критериями включения в исследование стало увеличение простаты до 120 см³, осложненное инфравезикальной обструкцией. Критерии исключения – воспалительный процесс в мочевыделительной системе и малом тазу, рак простаты, уровень простатоспецифического антигена более 4 нг/мл, тяжелые неврологические и кардиологические заболевания и некомпенсированный сахарный диабет.

Результаты лечения оценивались с использованием анкеты IPSS (International Prostate Symptom Score), опросника QOL (Quality of Life), измерений объема простаты, объема остаточной мочи, максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}), уровня гемоглобина и объема интраоперационной кровопотери.

Полученные данные выражались средними арифметическими и их средними ошибками и оценивались методом вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента.

Семёнычев Дмитрий Владимирович – врач урологического центра ДКБ на ст. Горький ОАО РЖД; e-mail: dsemenychev@yandex.ru

Таблица

Результаты 12-месячного наблюдения за пациентами основной (1-й) и контрольной (2-й) групп (M±m)

Показатель	До операции		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
IPSS, баллы	21,6±0,7	23,9±0,6	7,0±0,2 ^a	8,1±0,3 ^a	5,5±0,2	5,2±0,2	4,8±0,1	3,7±0,2	4,2±0,1 ^b	3,1±0,1 ^b
QOL, баллы	4,8±0,1	5,1±0,1	2,2±0,1 ^a	2,4±0,1 ^a	1,9±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1 ^b	1,3±0,1 ^b
Qmax, мл/с	8,1±0,4	9,3±0,4	18,4±0,3 ^a	21,6±0,5 ^a	20,1±0,3	23,0±0,5	20,3±0,3	23,4±0,6	20,4±0,3 ^b	23,3±0,4 ^b
V простаты, см ³	52,1±2,5	59,4±2,0	10,5±0,3 ^a	10,9±0,3 ^a	10,4±0,3	10,9±0,3	10,5±0,3	10,9±0,3	10,4±0,3	10,9±0,2
V остаточной мочи, мл	70,1±7,1	82,2±8,0	13,8±0,6 ^a	17,5±1,1 ^a	13,7±0,6	15,0±1,2	12,4±0,5	14,3±1,0	12,0±0,7	12,3±0,9 ^b

^a Разница с дооперационными показателями в группе статистически значима.^b Разница с показателями через 1 месяц после операции в группе статистически значима.

Оборудование для проведения биполярной трансуретральной вапорезекции: стандартный резектоскоп для работы в физиологическом растворе, электрод для вапорезекции, энергетическую платформу Thunderbeat или электрохирургический блок UES-40. Резание осуществлялось при 290–310 Вт, коагуляция – при 80–120 Вт. Все пациенты прошли предоперационное обследование, включая оценку жалоб по системе IPSS, оценку качества жизни по QOL, уродинимическое обследование, сонографию почек, мочевого пузыря и простаты с определением уровня остаточной мочи. Операции выполнялись одним хирургом с использованием одного и того же оборудования (отличия заключались лишь в использовании различных энергетических блоков).

Результаты исследования

Время операции составило 62±2,8 мин в основной и 79±2,9 мин в контрольной группах (p<0,05). Уретральный катетер удалялся либо на первые, либо на вторые сутки. Расход физиологического раствора во время вмешательства равнялся 14,7±0,7 и 19,4±0,9 л в основной и контрольной группах, соответственно (p<0,05). Вес удаленной ткани железы составил 24,2±1,5 г (от 10 до 57 г) и 29,2±1,4 г (от 12 до 60 г), соответственно. Объем интраоперационной кровопотери в основной группе оказался значимо меньше: 44,9±3,1 мл – от 15 до 85 мл (в контроле – 76,3±7,6 мл, от 20 до 200 мл). Признаки ортостатического недержания мочи, купированные к моменту выписки, отмечены у трех человек (8,8 %) в основной и двух человек (5 %) в контрольной группе. Результаты 12-месячного наблюдения за пациентами представлены в таблице.

Обсуждение полученных данных

Полученные результаты говорят об эффективности биполярной вапорезекции простаты как с использованием платформы Thunderbeat, так и с применением блока UES-40. Достоверное увеличение объема операционной кровопотери во 2-й группе можно объяснить плохой активацией петли и неустойчивым плазматическим полем. Это приводило к неадекватному гемостазу

как во время резекции, так и в режиме коагуляции. У пятнадцати пациентов этой группы была зафиксирована перфорация капсулы органа и вскрытие венозных синусов, так как электрод активировался в самый неожиданный момент, и петля «проваливалась» в ткань простаты. В подобных случаях мы устанавливали натяжение уретрального катетера на срок от 12 до 24 часов. Данный факт, по нашему мнению, связан с более низким сопротивлением электрода, которое приводит к более длительному нагреву, и соответственно, более длительному образованию пузырьков воздуха и плазменной дуги. До появления «умной» энергетической платформы мы решали эту проблему путем постоянной ирригации теплого физиологического раствора (при температуре не ниже 38 °C) и мощности, подаваемой на электрод в режиме резки не ниже 300 Вт. С появлением в нашем арсенале универсальной электрохирургической платформы петля-электрод активировалась сразу после нажатия на педаль, при этом необходимости в подогреве физиологического раствора не было.

Заключение

Применение современных электрохирургических систем позволяет значительно облегчить работу хирурга и защищает пациента от различных электроосложнений. В нашем опыте использование современного, «умного» электрохирургического блока вывело биполярную вапорезекцию предстательной железы на новый уровень. Быстрота формирования и устойчивость плазменного поля достоверно снижали уровень интраоперационной кровопотери.

References

1. Al-Shukri S.Kh., Ivanov A.O., Korneev I.A. Preventive care and treatment of TUR syndrome in patients with BPH // Meeting of Urologist Association of Don: abstracts. Rostov-on-Don, 1996. P. 10–11.
2. Efremov A.P. Prostate adenoma is a manifestation of male menopause // Lekarstvennye rasteniia. 2002. No. 3. P. 17–21.
3. Zabrodina N.B. Comparative analysis of the efficacy of open transurethral prostatectomy and transurethral electroresection in patients with benign prostatic hyperplasia: thesis abstract, PhD. M., 2001. 24 p.
4. Polosyants O.B. Arterial hypertension and benign prostatic hyperplasia. Modern approaches to treatment // Emergency Care. 2007. Vol. 1, No. 2. P. 88–93.

5. Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Disorders of micturition and sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia // *Vrach.* 2003. No. 6. P. 34–38.
6. Urology: national guidance / edited by N.A. Lopatkin. M.: GEO-TAR-Media, 2009. 1024 p.
7. Ghoszi S., Ghorbel J., Ben Ali M. [et al.]. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study // *Prog. Urol.* 2014. Vol. 24, No. 2. P. 121–126.
8. Komura K., Inamoto T., Takai T. [et al.]. Could transurethral resection of the prostate using the TURis system take over conventional monopolar transurethral resection of the prostate? A randomized controlled trial and midterm results // *Urology.* 2014. Vol. 84, No. 2. P. 405–411.
9. Novara A., Galfanoa M., Gardi A. [et al.]. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy // *Eur. Urol.* 2006. No. 5. P. 418–429.

Поступила в редакцию 09.10.2015.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS ENERGY BLOCKS IN THE BIPOLAR PROSTATE SURGERY

D.V. Semyonychev, F.A. Sevryukov, D.A. Sorokin, I.V. Karpukhin, A.B. Puchkin, A.D. Kochkin, A.V. Knutov

Railway Clinical Hospital in Gorkiy station (8b Tallinskaya St. Nizhny Novgorod 603140 Russian Federation)

Objective. The purpose of research is a comparative evaluation of the results of prostate bipolar vasoresection using a variety of electro-surgical units.

Methods. 34 patients (study group) was performed bipolar vasoresection on Thunderbeat platform, and 40 (control group) – with UES-40 Electro-surgical Unit.

Results. The operative time was 62±2,8 min for main group and 79±2,9 min for the control one. Saline flow during operation amounted to 14.7±0.7 and 19.4±0.9 L, respectively. The volume intraoperative blood loss in the study group was 44.9±3.1 ml (15 to 85 ml) in control - 76.3±7.6 mL (20 to 200 ml).

Conclusions. The use of modern electro-surgical systems can significantly facilitate the surgeon's work and protects the patient from different electro-complications. In our experience, the use of advanced "smart" bipolar electro-surgical unit brought prostate vasoresection to a new level.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, bipolar vasoresection, platform Thunderbeat, block UES-40.*

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 88–90.

УДК 616.22/.321-006.6-089.844

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.90-92

Одномоментная пластика дефекта глотки при хирургическом лечении рака грушевидного синуса

К.К. Джунушалиев, М.П. Саржевская, Э.С. Айтбаев, Р.А. Султанбеков, Г.О. Миненков

Национальный центр онкологии Республики Кыргызстан (Республика Кыргызстан, 720064, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92)

Разработан способ лечения рака грушевидного синуса: специальный кожный разрез позволяет одновременно и эффективно провести операции на клетчатке шеи и в зоне первичного очага, т.е. выполнить вмешательство по радикальной хирургической программе. Благодаря этому разрезу на завершающем этапе операции достигается надежное ушивание раны. В качестве пластического материала используется слизистая оболочка и мягкие ткани интактной половины гортани. По данному способу пролечен 61 больной первичным раком грушевидного синуса III–IV стадии. Получены удовлетворительные результаты. Акт глотания восстановился во всех случаях на 10–16-е сутки. К моменту написания статьи были живы 35 больных (57%), 3- и 5-летняя выживаемость составила 62,8 и 58,6%, соответственно.

Ключевые слова: *рак гортаноглотки, специальный кожный разрез, интактная половина гортани.*

Усовершенствование хирургических вмешательств при раке гортаноглотки остается актуальной задачей на современном этапе развития онкологии. Разработаны хирургические методики, позволяющие сохранить при этом заболевании гортань или ее часть, способную выполнять присущие органу функции [1, 5, 11]. Проводились исследования в области хирургических вмешательств, отличающихся радикальной программой и позволяющих надеяться на выздоровление больных с распространенными первичными и вторичными раковыми опухолями гортаноглотки [3, 7, 9]. В ряде работ наряду с техникой выполнения основного этапа операции серьезное внимание уделено усовершенствованию приемов, позволяющих одновременно или через определенный промежуток времени реконструировать глотку. В частности, с этой целью используются кожно-мышечные лоскуты на сосудистой ножке [2, 8, 15], мобилизованный пищевод [4], органы брюшной полости

[9, 13, 14], а также микрохирургические техники [10]. Тем не менее существующие методы восстановления непрерывности верхних отделов пищеводного пути характеризуются травматичностью и высокой частотой послеоперационных осложнений (некрозы лоскутов, нагноение раны), требующих повторных пластических операций, порой безуспешных.

В.С. Погосов [5] пришел к выводу, что резекция гортани при раке грушевидного синуса совместима с сохранением противоположной части органа. Кроме того, он установил, что у больных, которым были проведены расширенные хирургические вмешательства по поводу рака гортаноглотки, противоположная сторона гортани обычно свободна от онкологического процесса. Т.Х. Туок [6] сообщил о том, что при опухолях грушевидного синуса, распространяющихся на гортань, слизистая оболочка даже на пораженной половине гортани длительное время остается интактной.

На основе наших клинических наблюдений мы пришли к выводу о целесообразности сохранения

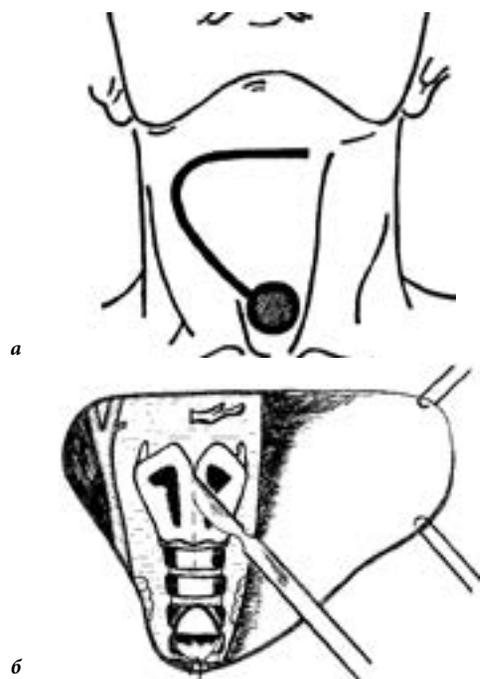


Рис. 1. Линия кожного разреза (а) и рассечение гортани по средней линии (б).

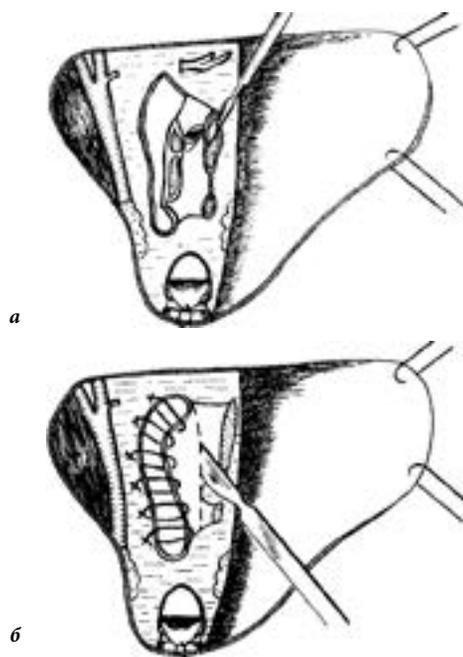


Рис. 2. Отсепаровка слизистой оболочки и мягких тканей от сохраненной половины гортани (а) и удаление хрящей гортани с ушиванием дефекта глотки (б).

противоположной стороны гортани при тотальном раковом поражении грушевидного синуса. В свою очередь это предоставило возможность использовать оставшуюся часть гортани в качестве пластического материала для устранения дефекта глотки, от которой после завершения основного этапа операции остается полоска слизистой оболочки, недостаточная для ушивания наглухо. Мы разработали способ хирургического лечения рака грушевидного синуса с одномоментной пластикой дефекта глотки интактной от опухоли половиной гортани (а.с. 1628271). Этот способ позволяет у некоторых больных избежать формирования плановой фарингостомы.

Операция проводится следующим образом. На половине шеи, соответствующей локализации опухоли, в проекции гортаноглотки делается разрез кожи, напоминающий по форме «клюшку», поднятую вверх (рис. 1, а). Такой подход позволяет эффективно осуществить доступ к зоне первичного очага и зонам регионарного метастазирования. В случаях, когда на шее клинически определяются двусторонние метастазы, используется подковообразный разрез основанием кверху.

После отсепаровки кожного лоскута выполняются манипуляции на клетчатке шеи. При наличии метастазов в лимфатические узлы осуществляется фасциально-футлярное иссечение клетчатки или операция Крайля, при отсутствии метастазов – удаление клетчатки с лимфатическими узлами на стороне опухоли. После частичного ушивания на стороне поражения выделяется и резецируется большой рожок подъязычной кости с половиной ее тела (т.е. происходит резекция половины подъязычной кости). Этим достигается наибольший доступ к гортаноглотке, что позволяет вскрыть ее соответственно данным непрямой ларингоскопии в пределах здоровых тканей. После вскрытия

глотки и уточнения степени распространения опухоли начинается ее иссечение с прилежащей полоской здоровой слизистой оболочки. Затем рассекаются передняя и задняя стенки гортани по средней линии или несколько отступив от нее в сторону сохраняемой половины, под визуальным контролем удаляется опухоль грушевидного синуса с пораженной частью гортани (рис. 1, б). После этого с помощью скальпеля и распатора вначале отсепаровывается наружная надхрящница, а затем – слизистая оболочка с внутренней надхрящницей от оставшейся пластинки щитовидного хряща (рис. 2, а). С остатка перстневидного хряща также удаляется слизистая оболочка с надхрящницей. И, наконец, выделяется черпаловидный хрящ. Таким образом, высвободив хрящи гортани (рис. 2, б), их удаляют и получают сохраненную половину гортани без хрящевого каркаса. В процессе выделения хрящей гортани следует стараться не перфорировать слизистую оболочку и не нарушить ее связь со слизистой оболочкой грушевидного синуса с непораженной стороны.

Получив мобильную половину гортани, приступают к реконструкции глотки и начального отдела пищевода. Эта половина гортани после введения носопищеводного зонда с помощью узловых швов из хромированного кетгута сшивается с оставшейся частью слизистой оболочки глотки (рис. 2, б), которая нередко представляет собой узкую полоску шириной 2–2,5 см. Стенки вновь сформированной глотки укрепляются передними мышцами шеи, сохраненными со здоровой стороны, и кожный лоскут возвращается на место путем подшивания его к подлежащим тканям таким образом, чтобы не оставалось «пустых» пространств. Напротив ушитой глотки в кожном лоскуте оставляется контрольное дренажное отверстие и окончательно формируется стойкая бесканюльная трахеостома.

По этой методике нами оперирован 61 пациент с раком грушевидного синуса. В 18 наблюдениях опухоль прорастала в боковую стенку гортани. Распределение по системе TNM: T₃N₀M₀ – 28, T₃N₁M₀ – 15, T₄N₀M₀ – 11, T₄N₁M₀ – 7. Плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован в 45, неороговевающий – в 16 случаях. Одновременно с операциями на первичном очаге 22 больным было выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи.

В послеоперационном периоде у 49 больных раны зажили первичным натяжением, у 12 открылись фарингеальные свищи, которые в последующем закрылись самостоятельно. Питание через естественные пути было восстановлено на 10–16-е сутки. После заживления раны через 3–4 недели проводился курс дистанционной гамма-терапии. В настоящее время живы 35 больных без признаков рецидива (срок наблюдения от 18 месяцев до 5,5 лет). Остальные пациенты умерли от прогрессирования основного заболевания: рецидива опухоли (3 человека), метастазов в легкие (9 человек), инкурабельных регионарных метастазов (14 человек). 3- и 5-летняя выживаемость по Каплану-Мейеру составила 62,8 и 58,6%, соответственно.

Предлагаемый способ лечения в отличие от операции J.A. Sabri [12], где для пластики используется слизистая оболочка надгортанника, позволяет надежно осуществить одномоментную пластику дефекта глотки и начального отдела пищевода, уменьшить число послеоперационных осложнений и в кратчайшие сроки восстановить акт глотания. Здесь, во-первых, в составе сохраненной половины гортани помимо слизистой оболочки остаются наружная и внутренняя надхрящницы, а также мышечная и соединительная ткани. Во-вторых, имея непрерывную связь со слизистой оболочкой здорового грушевидного синуса на большом протяжении, эта половина гортани хорошо васкуляризирована, так как располагается на широкой питающей ножке. В-третьих, площадь слизистой оболочки половины гортани почти в два раза больше площади слизистой оболочки надгортанника. Слабая васкуляризация слизистой оболочки надгортанника из-за узости питающей ножки может неблагоприятным образом сказаться на ее приживлении (некроз с образованием фарингостомы). Слизистая оболочка надгортанника очень тонкая и небольшой площади, и это не позволяет надежно закрывать обширные дефекты глотки и начального отдела пищевода. К ограничениям способа J.A. Sabri относится и невозможность его использования при распространении опухоли грушевидного синуса на черпало- и глоточно-надгортанные складки, надгортанник и корень языка.

Выводы

1. Модифицированный разрез кожи позволяет получить хороший доступ к гортаноглотке и клетчатке шеи, а на завершающем этапе хирургического вмешательства осуществить надежное ушивание раны.
2. Разработанный способ лечения местно-распространенного рака грушевидного синуса позволяет эффективно выполнить одномоментную пластику дефекта

глотки, тем самым избежав необходимости формирования плановой фарингостомы у части больных.

References

1. Kuzeev R.E. Functional-sparing operations for cancer of the laryngopharynx: thesis abstract, PhD. M., 1988. 21 p.
2. Nerobeev A.I. Use of a complex flap that includes the skin and trapezius muscle for plastic surgery in the head and neck area // Bulletin of Otorhinolaryngology. 1988. No. 1. P. 145–153.
3. Ogoltsova E.S. Malignant tumors of the upper respiratory tract. M: Meditsina, 1984. 224 p.
4. Olshanskiy V.O. Functional-sparing operations for cancer of the larynx // Tumors of head and neck: collected works. M., 1987. Iss. VIII. P. 43–48.
5. Pogosov V.S. Conservative surgery of larynx cancer // Bulletin of Otorhinolaryngology. 1988. No. 4. P. 48–51.
6. Tuok T.Kh. Laryngopharyngeal cancer // Malignant tumors of the oral cavity, larynx and pharynx / edited by A.I. Paches, V.O. Olshanskiy. M: Meditsina, 1988. P. 109–161.
7. Falileev G.V. Diagnosis and treatment of patients with laryngeal cancer: methods, recommendations. M., 1985. 18 p.
8. Ariyan S. The pectoralis major, sternomastoid and other musculocutaneous flaps for head and neck reconstruction // Clin. Plast. Surg. 1980. Vol. 7, No. 5. P. 84–89.
9. Marmuse J.P., Guedon C., Koka V.N. Gastric tube transposition for cancer of the hypopharynx and cervical oesophagus. // J. Laryngol. Otol. 1994. Vol. 10, No. 8. P. 33–37.
10. McKee D.M., Peters C.R. Reconstruction of the hypopharynx and cervical oesophagus with microvascular jejunal transplant // Clin. Plast. Surg. 1978. Vol. 5, No. 1. P. 305–312.
11. Ogura J.N., Marks J.E., Freeman R.B. Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus // Laryngoscope. 1980. Vol. 90, No. 4. P. 591–600.
12. Sabri J.A. Reconstruction of pharyngoesophagus using mucosa of epiglottic // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1981. Vol. 89, No. 5. P. 746–749.
13. Tizian C., Berger A., Schuz-Coulon H.J., Habenicht R. Die Rekonstruktion des oesophagus und hypopharynx durch das freie jejunum-interpronat // Langenbecks Arch. Chir. 1985. Vol. 366. P. 139–145.
14. Hurvitz K.A., Kobayashi M., Evans G.R. Current options in head and neck reconstruction // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 118, No. 5. P. 122–133.
15. Ramakrishnan, V.R., Yao W. Improved skin paddle survival in pectoralis major myocutaneous flap reconstruction of head and neck defects // Arch. Facial Plast. Surg. 2009. Vol. 11, No. 5. P. 306–310.

Поступила в редакцию 11.11.2016.

SIMULTANEOUS PLASTIC OF THE PHARYNX DEFECT IN THE SURGICAL TREATMENT OF CANCER OF THE PYRIFORM SINUS

K.K. Dzhunushaliev, M.P. Sarzhevskaya, E.S. Aytbaev, R.A. Sultanbekov, G.O. Minenkov
National Oncological Center of the Kyrgyz Republic (92 Akhunbaev St. Bishkek 720064 Kyrgyz Republic)

Summary. It was developed a method for treating cancer of the pyriform sinus: special skin incision allows you to carry out surgical operations simultaneously and efficiently on the neck tissue and primary focus area, i.e. to perform radical surgical intervention program. On the other hand, due to the cut, at the final stage of the operation a reliable wound closure is achieved. As the plastic material used the mucosa and soft tissues of the intact half of the larynx. In this method, it was treated 61 patients with primary cancer of the pyriform sinus of the stage 3–4. Satisfactory results were obtained. The act of swallowing was restored in all cases in the 10–16th day. At the time of writing the article, 35 patients (57%) were alive, 3- and 5-year survival was 62.8 and 58.6%, respectively.

Keywords: laryngopharyngeal cancer, special skin incision, intact half of the larynx.

УДК 618.19-006.6-089.87-089.819.842

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.93-95

Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием имплантатов и ацеллюлярного дермального матрикса

К.А. Приходько¹, Е.Я. Птух¹, К.В. Стегний²

¹ Медицинский центр Дальневосточного федерального университета (690000, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10, кампус 25), ² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Описана авторская методика с применением ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена для укрытия нижнего полюса имплантата при одномоментных реконструкциях молочной железы с кожносохранной радикальной мастэктомией. В центре хирургии Медицинского Центра ДВФУ с января 2014 по июнь 2016 г. операция по разработанной методике выполнена 35 пациенткам. Отличный, хороший и удовлетворительный результаты зафиксированы в 19 (54%), 12 (34%) и 4 (12%) случаях (неудовлетворительных результатов не было).

Ключевые слова: рак молочной железы, кожносохранная мастэктомия, эстетический результат.

Рак молочной железы – одна из самых частых опухолей в структуре онкологической заболеваемости у женщин. По данным ВОЗ, в мире ежегодно выявляется около 1,4 млн новых случаев этого новообразования. В России заболеваемость раком молочной железы в 2015 г. составляла 21,7% в структуре общей онкологической заболеваемости: было зарегистрировано 66366 новых случаев (из них с I стадией – 24,2%, со II стадией – 45,3%, с III стадией – 21,9%). В Приморском крае в 2015 г. впервые выявлено 853 заболевания раком молочной железы (из них с I стадией – 22%, со II стадией – 56%, с III стадией – 11,8%) [2, 4].

Во многих странах реконструкция молочной железы является стандартом оказания онкологической помощи при ее злокачественных новообразованиях [6]. В нашей стране уже во многих специализированных медучреждениях реконструктивная хирургия молочной железы также стала неотъемлемой частью комплексного лечения [1].

Массовое применение силиконовых эндопротезов за последние годы постепенно отодвинуло на второй план методики маммопластики с использованием аутологических кожно-мышечных лоскутов. Однако важной проблемой одномоментного восстановления молочной железы с помощью силиконовых имплантатов является адекватное укрытие нижнего полюса эндопротеза и поддержка субмаммарной складки. Отсутствие должного акцента на этом факторе может приводить к истончению тканей в этом отделе железы, формированию пролежней и потере имплантата [1, 3]. Описанная проблема стала одной из причин внедрения в практику маммопластики двухэтапных операций при одномоментной реконструкции: установка тканевого экспандера с полным мышечным покрытием и выполнением дермотензии в течение нескольких месяцев с последующей заменой его на постоянный имплантат [6]. Здесь для укрытия нижнего полюса молочной железы успешно используется инновационный

биоматериал – ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), который, по данным литературы, близок по структуре к собственным тканям человека и обладает биологической инертностью [7, 9, 10]. Нами разработана собственная методика, основанная на использовании биоматериала из свиного коллагена для надежного укрытия нижнего полюса имплантата при одномоментной реконструкции молочной железы.

Техника операции

После предоперационной разметки, включающей в себя определение субмаммарной складки, предполагаемого расположения имплантата и линии разреза (зависящей от локализации опухоли), выполняется подкожная мастэктомия с толщиной лоскутов не более 0,5 см. Подмышечная лимфодиссекция осуществляется из того же или дополнительного разреза в подмышечной области. Под большой грудной и зубчатыми мышцами электродиссекцией формируется «карман». Большая грудная мышца полностью отсекается по месту крепления вдоль субмаммарной складки (рис., а).

Согласно классической методике, нижний склон формируется из единого листа ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена (рис., б). В процессе отработки методики были выявлены следующие недостатки: появление заломов и складок листа, которые контурируются через кожу в области нижнего полюса железы, могут вызывать грубую деформацию и потребовать коррекции по эстетическим показаниям. Мы изменили методику: на данном этапе нижний склон молочной железы формируется из слингов ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена, по принципу «гамака». Слинги крепятся к субмаммарной складке длительно рассасывающимися швами (рис., в).

После помещения эндопротеза в субпекторальный карман нижнелатеральный край большой грудной мышцы фиксируется рассасывающимися швами к слингам АДМ. Это позволяет обеспечить большую лабильность нижнего полюса железы, естественность

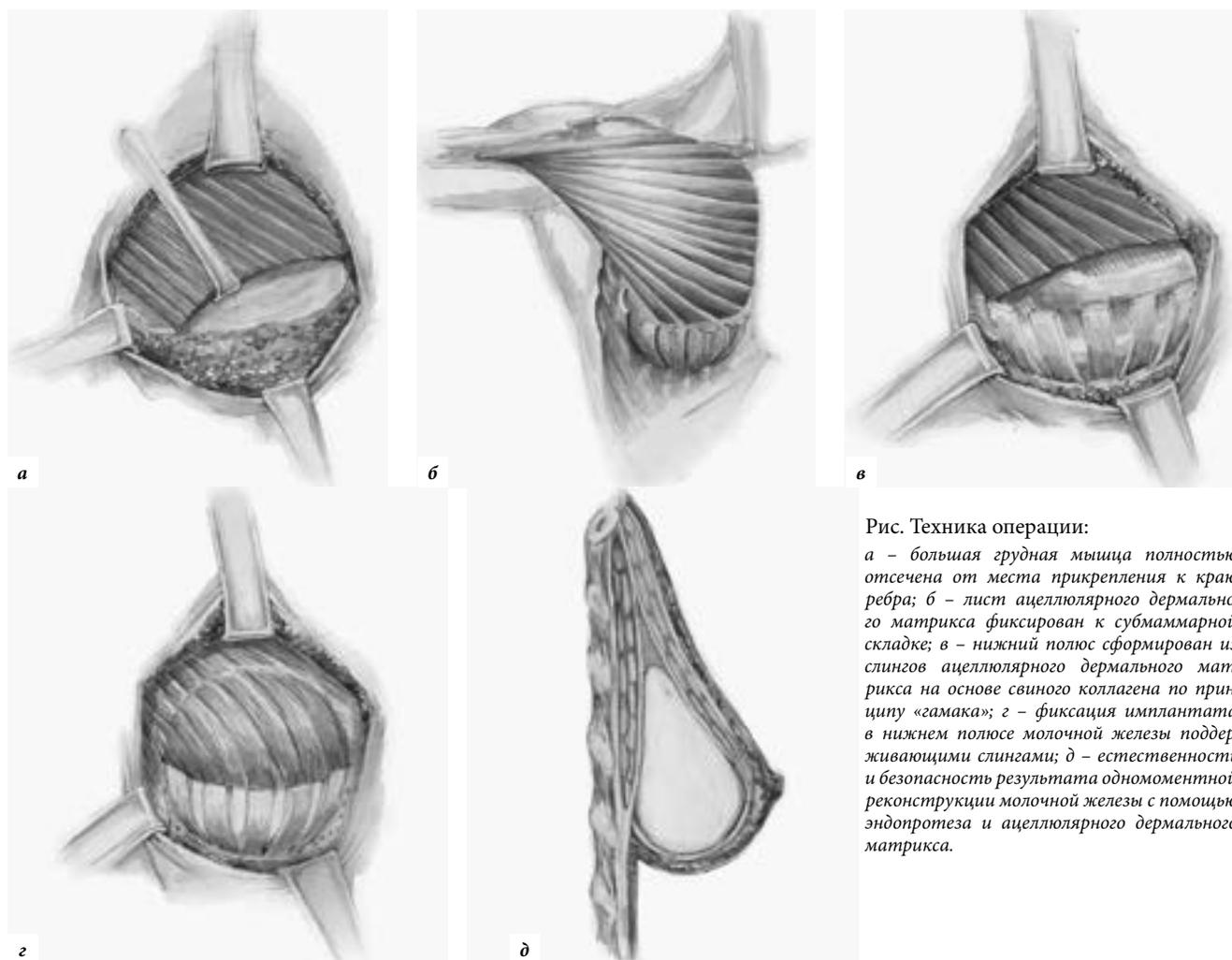


Рис. Техника операции:

а – большая грудная мышца полностью отсечена от места прикрепления к краю ребра; *б* – лист ацеллюлярного дермального матрикса фиксирован к субмаммарной складке; *в* – нижний полюс сформирован из slingов ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена по принципу «гаммака»; *г* – фиксация имплантата в нижнем полюсе молочной железы поддерживающими slingами; *д* – естественность и безопасность результата одномоментной реконструкции молочной железы с помощью эндопротеза и ацеллюлярного дермального матрикса.

полученного результата и уменьшить расход матрикса (рис., г, д). После этого в область «кармана» и зоны лимфодиссекции выполняется установка двух активных дренажей. Кожная рана послойно ушивается, и после обработки антисептиком на нее наносится тонкий слой биологического кожного клея. В послеоперационном периоде проводятся антибиотикопрофилактика (7 дней) и активное вакуумное дренирование (до трех недель).

* * *

В центре хирургии Медицинского Центра ДВФУ с января 2014 по июнь 2016 г. операция по разработанной нами методике одномоментной одноэтапной реконструкции молочной железы с сохранением сосково-ареолярного комплекса с помощью ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена была выполнена 35 пациенткам.

Эстетические результаты оценивались сразу по окончании операции и через 6 месяцев. Критерии оценки были следующие: достижение симметрии по объему, форме молочных желез, положению сосково-ареолярного комплекса, субмаммарных складок, а также симметрия движения молочных желез, возможность изменения формы при различных положениях тела [8].

Ретроспективный анализ данных эстетической удовлетворенности пациентов: отличный, хороший и удовлетворительный результаты зафиксированы в 19 (54%), 12 (34%) и 4 (12%) случаях (неудовлетворительных результатов не было).

При ретроспективном анализе осложнения, выполненных по данной методике вмешательств, были аналогичны подобным при других реконструктивных операциях с установкой имплантов: гематомы, серомы, инфекционные осложнения, капсулярная контрактура [5]. Так, на нашем материале инфицирование импланта произошло в трех случаях (в одном потребовалась замена импланта через три месяца, в двух других – курсы антибактериальной терапии). Капсулярная контрактура развилась в одном случае и была ликвидирована путем капсулотомии без замены импланта. Некрозов кожно-мышечных лоскутов на нашем материале не зарегистрировано.

Заключение

Методика одномоментной одноэтапной реконструкции молочной железы с сохранением сосково-ареолярного комплекса с помощью ацеллюлярного дермального матрикса на основе свиного коллагена при сопоставимом уровне послеоперационных осложнений

может быть одной из операций выбора в арсенале реконструктивной хирургии. Преимущество данной методики заключается в ее технической простоте, снижении травматичности вмешательства, уменьшении времени операции, отсутствии второго этапа, высоком уровне эстетической удовлетворенности, уменьшении финансовых затрат в 2–3 раза за счет использования гораздо меньшего объема ацеллюлярного дермального матрикса.

References

1. Blokhin S.N., Portnoy S.M., Laktionov K.P. Primary breast cancer reconstruction // *Clinical mastology: current state of the problem* / edited by E.B. Kapkova-Poleva and S.S. Chistyakov. M.: GEOTAR-Media, 2006. P. 500–511.
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant neoplasm statistics in Russia and CIS countries in 2012. // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2014. P. 54–79.
3. Ptukh E.Ya., Prikhodko K.A. Primary breast cancer reconstruction saving the nipple-areola complex // *Pacific Medical Journal*. 2016. No. 1. P. 86–88.
4. The state of oncological care for the population of Russia in 2015 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. 236 p.
5. Breuing K.H., Warren S.M. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings // *Ann. Plast. Surg.* 2005. Vol. 55, No. 3. P. 232–239.
6. Chen C.M., Disa J.J., Sacchini V. [et al.]. Nipple-sparing mastectomy and immediate tissue expander/implant breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* 2009. Vol. 124, No. 6. P. 1772–1780.
7. Delgado J.F., Garcia-Guilarte R.F., Palazuelo M.R. [et al.].

Immediate breast reconstruction with direct, anatomic, gel-cohesive, extra-projection prosthesis: 400 cases // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 125, No. 6. P. 1599–1605.

8. Djoohan R., Gage E., Gatherwright J. [et al.]. Patient satisfaction following nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: an 8-year outcome study // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 125, No. 3. P. 818–829.
9. Glasberg S.B., Light D., AlloDerm and Strattice in breast reconstruction: a comparison and techniques for optimizing outcomes // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. Vol. 129, No. 6. P. 1223–1233.
10. Rusby J.E., Smith B.L., Gui G.P. Nipple-sparing mastectomy // *Br. J. Surg.* 2010. Vol. 97, No. 3. P. 305–316.

Поступила в редакцию 21.12.2016.

IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION USING IMPLANTS AND ACELLULAR DERMAL MATRIX

K.A. Prikhodko¹, E.Ya. Ptukh¹, K.V. Stegnyy²

¹ Medical Centre of Far Eastern Federal University (Campus 25 Ayaks, Russkiy island, Vladivostok 690000 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. The article describes the author's technique of using acellular dermal matrix based on porcine collagen to cover the lower pole of the implant with simultaneous breast reconstruction with skin saving radical mastectomy. In the center of Surgery, Medical Center of Far Eastern Federal University from January 2014 to June 2016 operated on 35 patients using the developed technique. Excellent, good and satisfactory results were recorded in 19 (54%), 12 (34%) and 4 (12%) cases (unsatisfactory results were not registered).

Keywords: breast cancer, skin saving mastectomy, esthetic result.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 93–95.

УДК 616-056.7-06:616-008.9

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.1.95-97

Нарушение обмена веществ: от синдрома до редкого заболевания

Т.Г. Васильева

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

Представлены три клинических случая врожденных, генетически детерминированных заболеваний у детей с анализом диагностического поиска. Для верификации болезни Вильсона–Коновалова потребовалось более 1,5 лет обследования и динамического наблюдения у различных специалистов. Наличие дополнительных инфекционных факторов усложняло диагностику. Анализ данного случая диктует необходимость включения в стандарт обследования детей с гепатитом неустановленной этиологии маркеров обмена меди. Анализ заболевания другого пациента свидетельствует о том, что ректальный пролапс – состояние, требующее исключения муковисцидоза даже при отсутствии данных неонатального скрининга и респираторного анамнеза. Третий случай доказывает, что сочетание выраженного внутрипеченочного холестаза с пороками развития костной системы, сердца, органа зрения и фенотипическими особенностями требует исключения синдрома Алажиля.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дистрофия, муковисцидоз, синдром Алажиля, диагностика.

Синдромы цитолиза, холестаза, выпадения прямой кишки (ректальный пролапс) достаточно часто встречаются при патологии желудочно-кишечного тракта у детей. Они сопровождаются большой гетерогенной группой нозологических форм. Однако верификация

Васильева Татьяна Геннадьевна – д-р мед. наук, заведующая краевой детской консультативной поликлиникой ККЦСВМП; e-mail: tatiana.vasileva.159@list.ru

диагноза при отсутствии явной клиники заболевания по одному синдрому затруднительна, что иллюстрируют нижеприведенные наблюдения из практики.

Пациент М., 8 лет 4 месяца. В возрасте 6 лет 8 месяцев при плановой подготовке к школе в биохимическом анализе крови было обнаружено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 227 ЕД/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 132 ЕД/л на фоне нормальных показателей

билирубина, холестерина, умеренно повышенной активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ). Установить длительность биохимических отклонений не удалось, так как исследования ранее не проводились. В процессе поиска причин цитолиза ребенок динамически обследовался у инфекционистов, гастроэнтерологов. Исключались инфекционные заболевания печени. Данные иммуноферментного анализа на гепатиты А, В и С были без изменений. Выявлены высокие титры антител к цитомегаловирусам (Anti-CMVlgG) и вирусу Эпштейна–Бара (Anti-VEB-NAIlgG). В динамике антител к вирусам не выявлены (метод полимеразной цепной реакции). При дуоденальном зондировании в желчи были обнаружены цисты лямблий. На фоне курсов лечения в течение года (гепатопротекторы, противовирусные препараты, желчегонная, противопаразитарная терапия) сохранялся стойкий цитолиз (АЛТ – от 130 до 321 ЕД/л, АСТ – от 101 до 148 ЕД/л, ГГТ – до 78 ЕД/л, ЛДГ – от 547 до 644 ЕД/л, щелочная фосфатаза – до 1020 ЕД/л), невыраженная дислипидемия, нормальный уровень билирубина, белковых фракций. Самочувствие, физическое развитие при этом не страдали.

В динамике в комплексное обследование были включены: определение антител к микросомам печени и почек 1-го типа, к растворимому печеночному антигену, антигладкомышечные аутоантитела для исключения аутоиммунного гепатита (результат отрицательный). Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости (диффузные изменения печени, поджелудочной железы, лабильный перегиб желчного пузыря), компьютерная томография органов брюшной полости (гепатомегалия, диффузное снижение денситометрических показателей паренхимы печени), эзофагогастродуоденоскопия (косвенные признаки билиарной дисфункции). Рабочий диагноз: «Дисфункция билиарного тракта. Дисхолия. Холестатический синдром. Хронический вирусный гепатит (возможно CMV- и VEB-инфекция) с высокой степенью активности».

В течение последующих 11 месяцев состояние оставалось стабильным, активных жалоб не предъявлял, не болел, диспепсии, желтушного синдрома, спленомегалии, отеков не наблюдалось, максимальное увеличение печени было до 1,5 см (из-под края реберной дуги). При осмотрах обращали на себя внимание рассеянность ребенка, наличие навязчивых движений, которые на фоне многочисленных исследований усилились. Заключение невропатолога: последствия ранней церебральной дисфункции в виде гиперкинетического синдрома, синдрома дефицита внимания. С учетом симптомов поражения печени и нервной системы была заподозрена гепатоцеребральная дистрофия. Проведены дополнительные исследования: церулоплазмин сыворотки крови – от 80 до 104 ЕД/л (норма – 200–540 ЕД/л), экскреция меди с мочой за сутки – 181 мкг (норма – менее 40 мкг/24 ч), медь крови – 10,1 мкмоль/л (норма 12,6–25,1 мкмоль). При ДНК-диагностике выявлена мутация медьтранспортирующего белка – гомозигота His1069Gly/His1069Gly. Консультация офтальмолога: расширение зоны лимба.

На основании полученных данных: повышение активности печеночных аминотрансфераз, гепатомегалия, гиперкинетический синдром, дефицит внимания, расширение зоны лимба (где чаще всего возникают кольца Кайзера–Флейшера), низкий уровень церулоплазмينا в крови, высокая экскреция меди с мочой и снижение ее уровня крови, гомозигота His1069Gly/His1069Gly поставлен диагноз: «Гепато-церебральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова), смешанная форма».

В представленном случае для верификации диагноза потребовалось более 1,5 лет обследования и динамического наблюдения у различных специалистов. Наличие дополнительных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Бара, лямблиоз) усложняло диагностический поиск. Этот случай доказывает необходимость включения в стандарт обследования детей с гепатитом неустановленной этиологии маркеров обмена меди, консультаций невролога и офтальмолога. Такой комплексный подход позволил бы на более ранних этапах правильно верифицировать диагноз и назначить базисную терапию.

Пациент Д., 7 лет. Наследственность отягощена: инвагинации кишечника в детском возрасте у брата отца, сахарный диабет 1-го типа у тети по линии мамы. Ребенок от второй беременности, протекавшей с гестозом, обострением хронического пиелонефрита, угрозами хронической гипоксии плода и внутриутробного инфицирования (первая беременность закончилась выкидышем на 10–12 неделе). Роды в срок, вес при рождении – 2800 г, длина тела – 49 см. До 1,5 месяца находился на естественном вскармливании с последующим переводом на адаптированные молочные смеси. Отмечались низкие прибавки в весе. До 11 месяцев жизни 6 раз фиксировали выпадение прямой кишки. Консервативное лечение в амбулаторных и стационарных условиях без существенного эффекта. Единичные эпизоды ректального пролапса были зафиксированы на втором и третьем годах жизни. В связи с сохраняющимися жалобами и отсутствием эффекта от проводимой терапии, мама самостоятельно обратилась в клинику. При сборе анамнеза, с ее слов, установлено, что на первом месяце жизни ребенка она игнорировала рекомендацию повторного обследования в медико-генетической консультации в связи с «положительным тестом на наследственные заболевания». С первых месяцев жизни ребенка беспокоил малопродуктивный кашель. До года диагностированы три эпизода бронхообструкции, однократно – двусторонняя очаговая пневмония. В дальнейшем (в возрасте 2 и 3 лет) регистрировались повторные пневмонии. На фоне хронической диареи прогрессировала гипотрофия, периодически был «жирный» стул.

При первичном осмотре в 3,5 года у ребенка выявлен ряд клинических синдромов: хронической интоксикации, гипоксемии (параорбитальный цианоз, деформация ногтевых фаланг по типу «часовых стекол» на руках и ногах, снижение сатурации кислорода в крови до 92%), белково-энергетической недостаточности. Вес 11,5 кг, рост 91 см, индекс массы тела 13,8 кг/м². Отмечено увеличение объема живота за счет скопления газов и гепатомегалии. В копрограмме повышено содержание нейтрального жира на фоне частого (до 5 раз в день) стула. Дополнительное обследование: хлориды пота – 100 и 103 ммоль/л (аппарат «Нанодакт», норма – до 60 ммоль/л, пограничные значения – 60–80 ммоль/л), компьютерная томография легких – цилиндрические бронхоэктазы в третьем сегменте средней доли правого легкого и язычковых сегментах левого легкого, пневмофиброз. Диагностированы хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, полипозный риносинусит, низкий уровень фекальной эластазы 1 (до 36,6 мкг/г при норме ≥ 200 мкг/г).

На основании клинико-anamnestических и лабораторных показателей был верифицирован диагноз: «Тяжелый муковисцидоз, легочно-кишечная форма», который был подтвержден при ДНК-диагностике (гомозигота F508del/F508del, мутации

гена *CFTR*). На фоне заместительной терапии ферментами и приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты и муколитиков эпизодов ректального пролапса и дистальной интестинальной обструкции не возникало. В настоящее время у ребенка имеются тяжелая (экзокринная) панкреатическая недостаточность, прогрессирование формирования бронхоэктазов на фоне хронического инфицирования *P. aeruginosa*.

Данный клинический случай характерен для классического течения тяжелого муковисцидоза. Отсутствие на всех этапах оказания медицинской помощи комплексного подхода к сбору анамнеза, диагностике причин рецидивов ректального пролапса в раннем возрасте отсрочило своевременную диагностику и терапию основного заболевания. Этот случай еще раз подтверждает, что ректальный пролапс – состояние, требующее исключения муковисцидоза даже при отсутствии данных неонатального скрининга и респираторного анамнеза.

Пациентка Е., 2 года 3 месяца. Основная жалоба – выраженный зуд кожи. Факторы риска: из двойни, хроническая внутриутробная гипоксемия, внутриутробная инфекция, доношенность (36 недель), церебральная ишемия. С двух месяцев – искусственное вскармливание, синдром срыгивания – до 5 месяцев, гипотрофия I степени, рецидивирующий бронхит. В 5 месяцев – внебольничная пневмония, осложненная экссудативным перикардитом. В 9 месяцев выявлен врожденный порок сердца: стеноз левой ветви легочной артерии. С 8 месяцев – гиперхолестеринемия. Отягощенный наследственный анамнез: по линии матери – хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, по линии отца – гиперхолестеринемия, у старшего брата – аллергический ринит. Диагностированы также аллергический бронхит, риноконъюнктивит, аллергия к белку коровьего молока. В динамике развития отмечались следующие симптомы: гипостатура, диарея на первом году жизни, после года – запоры, постоянный интенсивный кожный зуд, распространенный аллергический дерматит, повторные бронхиты. Проводилась дифференциальная диагностика с врожденной патологией обмена веществ (муковисцидоз, целиакия, болезнь Вильсона–Коновалова, семейная гиперхолестеринемия, синдром Дубовица). Стеатореи I-го типа не было, уровень хлоридов пота находился в пределах нормы (от 18,8 до 28,4 ммоль/л), компьютерная томография органов средостения – без патологии, реакция Бенедикта – 0%; серологические маркеры целиакии отрицательные. Фиброгастроуденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки – без патологии. Уровень церулоплазмин – норма (240 ЕД/л), уровень общего IgE – высокий (230 мЕ/м), уровень специфических IgE к белку коровьего молока – 14,03 мЕ/мл, к бытовым аллергенам – 26,89 мЕ/мл. Серологические маркеры гепатитов В и С отрицательные. Выявлена высокая активность щелочной фосфатазы (от 1840 до 2037 ЕД/л), ГГТ (от 245 до 281 ЕД/л), АСТ (от 166 до 97 ЕД/л) и АЛТ (от 170 до 129 ЕД/л), гиперхолестеринемия (от 6,16 до 7,33 ммоль/л), дислипидемия (β -липопротеиды – от 54 до 61 ед., липопротеиды низкой плотности – 4,85–4,72 ммоль/л). Триглицериды, липопротеиды высокой плотности, билирубин, Са, Р, амилаза, креатинин, белок, фракции глобулинов, железо, глюкоза, свертывающая и антисвертывающая системы, тиреотропный гормон, свободный тетраiodтиронин, IgM, IgG к фосфолипидам – в пределах нормы. Копрограмма: детрит (++++), мыла (+++), жирные кислоты (+), простейшие и яйца

гельминтов не обнаружены. Иммуноферментный анализ на оппортунистические инфекции: цитомегаловирус – IgG от 1:200 до 1:600. В развернутой иммунограмме – гиперглобулинемия Е, циркулирующие иммунные комплексы – до 85 усл.ед.

Дополнительные объективные данные (при осмотре): дисплазия костей лицевой части головы (выступающий лоб, глазной гипертелоризм, глубококорасположенные глазные яблоки, неправильный прикус, неправильный рост зубов), рахитические изменения трубчатых костей, гипостатура, выраженный кожный зуд. Частота дыхания – 32 в мин., тканевая оксигенация – 98%. Границы сердца не расширены, число сердечных сокращений – 128 в мин., артериальное давление – 107/64 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме, вздут, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5–3 см, пальпировался край селезенки. Отеков не обнаружено. Периферическая пульсация удовлетворительная. Стул один раз в 1–2 дня, оформленный, без патологических примесей. Результаты инструментального обследования и консультаций специалистов: умеренная гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря, гипоплазия левой почки, стеноз левой ветви легочной артерии, врожденный радиоульнарный синостоз, ангиопатия сетчатки, задний эмбриотоксон.

На основании данных анамнеза (наследственность, ранняя манифестация гиперхолестеринемии и стеатогепатита), выявленных врожденных пороков развития (стеноз легочной артерии, врожденный радиоульнарный синостоз, гипоплазия левой почки) и фенотип ребенка был диагностирован синдром Алажилия (код МКБ-10: Q44.7). Проведенный генетический анализ подтвердил диагноз: частичная делеция короткого плеча 20-й хромосомы (20p11–12, где локализуется ген *JAG1*).

Таким образом, для своевременной диагностики заболеваний обмена веществ необходим комплексный мультидисциплинарный подход, поэтапная верификация диагноза, динамическое наблюдение. Выполнение этих принципов позволяет своевременно диагностировать заболевание и более эффективно оказывать медицинскую помощь больным с редкой патологией.

Поступила в редакцию 30.06.2016.

METABOLIC DISORDERS: FROM SYNDROME TO THE RARE DISEASE

T.G. Vasilyeva

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care
(30/37 Uborevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Summary. Presented three clinical cases of congenital, genetically determined diseases in children with the analysis of the diagnostic search. For verification of Wilson's disease it took more than 1.5 years of the survey and follow-up in different specialists. The presence of additional infectious factors complicated the diagnosis. Analysis of the case calls for the inclusion of children in the survey with standard hepatitis of unknown etiology copper metabolism markers. Analysis of the patient's other diseases suggests that rectal prolapse - a condition requiring the exclusion of cystic fibrosis, even when there is no neonatal screening and respiratory history. The third case shows that the combination of pronounced intrahepatic cholestasis with malformations of the skeletal system, the heart, the organ of vision and phenotypic features requires the exclusion of Alagille syndrome.

Keywords: hepatolenticular disease, cystic fibrosis, Alagille syndrome, diagnosis.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 95–97.

УДК 611(092)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.98-100

«Чем больше ты сделал, тем дольше ты жил»

К 95-летию со дня рождения П.А. Мотавкина

В.М. Черток¹, В.Н. Швалева², Ю.И. Пиголкин³¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а), ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2)

Вынесенные в заголовок слова Э. Канта как нельзя лучше характеризуют Павла Александровича Мотавкина – педагога и ученого, одного из основателей медицинского образования Приморья, чье 95-летие со дня рождения мы отмечаем.

Действительный член РАЕН, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Павел Александрович Мотавкин прожил долгую, плодотворную и очень яркую жизнь, которая вместила целую череду заметных событий. Война, учеба в институте в непростое послевоенное время, аспирантура, приезд во Владивосток, создание кафедры, научной лаборатории, воспитание многочисленных учеников, которых можно встретить в различных уголках земного шара. Основные вехи жизни П.А. Мотавкина описаны в его стихах и прозе о детстве, юности, годах войны, послевоенной жизни: «Командир санвзвода», «Автобиография», «Истории и легенды деревни Дорское», «Экзаменов прекрасная пора», в воспоминаниях его учеников и соратников, хорошо знавших и любивших этого человека [15, 22–24].

В наиболее тяжелое и ответственное время формирования Владивостокского медицинского института он был назначен проректором по учебной и научной работе. Не хватало учебных площадей, с большими трудностями формировался преподавательский коллектив, не было учебников, приборов для практических занятий, лабораторной посуды и реактивов. Понятно, что вся эта многотрудная деятельность почти целиком легла на плечи проректора. Сложность организационной работы заключалась еще и в том, что преподаватели, приехавшие из разных уголков страны, представляли разные педагогические школы и имели в большинстве своем недостаточный опыт работы, а местные врачи, также привлеченные для обучения, были мало ориентированы и слабо подготовлены для преподавания в высшей школе. Но не привыкший пасовать перед трудностями молодой проректор находил решение этих проблем. В кратчайшие сроки была создана система организации учебного процесса, которая выдержала проверку временем. На самом ответственном, первом государственном экзамене, студенты ВГМИ выглядели весьма достойно. Решая учебные вопросы, проректор по учебной и научной работе не должен забывать о делах научных. П.А. Мотавкин был инициатором и активно участвовал в организации выездной сессии Академии

медицинских наук. Доклады, сделанные ведущими учеными страны на ученом совете вуза, стали образцом научных достижений и послужили примером для подражания преподавателям и студентам.

Несмотря на огромную занятость, П.А. Мотавкин успевал заниматься и собственными научными исследованиями. В совете при президиуме АМН СССР он защитил первую в институте докторскую диссертацию, после чего полностью сосредоточился на заведовании кафедрой гистологии. Однако вскоре его организаторский талант вновь оказался востребованным, на этот раз для создания Института биологии моря АН СССР, где П.А. Мотавкин возглавил основанную им лабораторию гаметогенеза. И вновь лидирующие позиции – теперь в научном учреждении. Приведем слова первого руководителя научного института академика А.В. Жирмунского: «...Лаборатория гаметогенеза из года в год демонстрирует высочайший уровень научных исследований, а количеством научной продукции являет своего рода институт в институте».

Но основной интерес его жизни – кафедра гистологии, которую он возглавлял в течение 55 лет и любил всей душой! Кафедра – это часть мира и сам маленький мир со своими правилами и законами жизни, удачами и достижениями. Эффективность ее работы определяется, прежде всего, личными качествами руководителя. Многие отмечали высокие человеческие качества и педагогический дар Павла Александровича. Это действительно был блестящий лектор и педагог. Здесь можно было бы бесконечно цитировать слова благодарности тех, кто является самыми взыскательными нашими судьями, – студентов. Но ограничимся одним высказыванием: «...Нам по восемнадцать. Всего. Но мы все стоим на ступеньку выше, чем люди, которые не знакомы с вами. В каждом из нас вы оставляете частичку себя. Для меня великая честь и счастье быть знакомой с вами. Вы не просто умный, вы – мудрый».

П.А. Мотавкин щедро передавал свои знания и богатый педагогический опыт молодому поколению. Вслед за опубликованными им учебными пособиями «Введение в нейробиологию», «Гистология человека в ответах на вопросы», «Курс лекций по гистологии» [1, 2, 5], он создал серию учебных пособий для молодых преподавателей: «Лекция в вузе», «Основы дидактики» и подлинно научно-историческое исследование – «Летопись студенческой науки Тихоокеанского



В Минске на научной конференции, 1977 г.



С аспирантами в научной лаборатории, 1980 г.



На читательской конференции, 2006 г.



На лекции, 2007 г.

государственного медицинского университета 1958–2013 гг.» [3, 11, 26]. К сожалению, серия таких нужных и интересных публикаций прервалась с уходом из жизни этого замечательного человека и педагога.

Подготовка педагогических и научных кадров всегда в центре внимания руководителя. Но для П.А. Мотавкина это была особая забота: он лично направлял научные исследования своих многочисленных учеников – докторантов, аспирантов, соискателей, студентов-кружковцев. Под руководством П.А. Мотавкина было защищено 129 диссертаций, из них 32 докторских и 97 кандидатских. За его работой видится нечто большее, нежели отдельные весьма результативные достижения – формирование собственной научной школы. Научная школа П.А. Мотавкина быстро получила широкую известность и признание у нас в стране и за рубежом. За относительно короткий исторический период под руководством П.А. Мотавкина – талантливого педагога и ученого – были сделаны выдающиеся научные открытия.

Среди крупных достижений научной школы, созданной П.А. Мотавкиным, следует отметить работы

по мозговому кровообращению, которые сформировали весомую базу для понимания важности сосудистой иннервации в обеспечении работы мозга. Накопленный за годы исследований обширный фактический материал позволил не только раскрыть основные закономерности функционирования этой регуляторной системы в обычных условиях жизнедеятельности организма, но и решить ряд проблем, имеющих отношение к коррекции ее расстройств при сосудистых заболеваниях [6–8,10–14].

Непрост и тернист путь открытий. В одной из своих статей П.А. Мотавкин описывал долгую дорогу раздумий, надежд, сомнений и разочарований – неизбежных спутников так называемого «озарения» [4]. Открытие неизвестной ранее эндокринной железы, сделанное Павлом Александровичем вместе с А.П. Бахтиновым, до сих пор занимает умы и побуждает к исследованиям ученых многих стран. Эта железа, получившая название «интраспинальный орган», у человека располагается в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Ее развитие начинается во время полового созревания и характеризуется

активным влиянием на сердечно-сосудистую систему [4]. Важно подчеркнуть, что инволюция интраспинального органа обычно начинается после 40 лет, что совпадает по времени с начальными проявлениями инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы, создавая опасность наступления внезапной сердечной смерти [25].

Новый всплеск научной активности был связан с изучением гистофизиологии оксида азота – проблемы, работу над которой также возглавил в университете профессор П.А. Мотавкин. Интерес к ней стремительно охватил специалистов, работающих в различных областях медицины и биологии, и побудил его учеников к изучению роли нового класса медиаторов нервного импульса – газотрансмиттеров – в центральных и периферических механизмах регуляции гемодинамики [16–20].

Результаты научных исследований кафедры стали достоянием широкой научной общественности. По различным вопросам фундаментальной и клинической медицины написано 30 монографий, опубликовано около 300 журнальных статей. Основные научные достижения кафедры вошли в руководства, учебники и курс лекций по гистологии, цитологии и эмбриологии. Монография «Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения» [6] удостоена диплома премии им. Б.И. Лаврентьева президиума АМН СССР, а ее содержание о наличии трех механизмов управления гемоциркуляцией включено в учебники по гистологии. Работы по изучению капилляров мозга, вышедшие из его лаборатории, являются логическим продолжением проведенных ранее исследований церебральной гемодинамики [18, 21]. Некоторые итоги этих исследований подведены в монографии П.А. Мотавкина, написанной совместно с А.В. Ломакиным и В.М. Чертоком [9]. Авторы книги были удостоены премии ДВНЦ АН СССР «За вклад в развитие дальневосточной науки».

Научные и жизненные достижения П.А. Мотавкина отмечены званиями «Заслуженный деятель науки РСФСР», «Заслуженный изобретатель СССР». Он был почетным членом нескольких научных обществ, почетным гражданином города Владивостока. За ратные подвиги был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны I степени и многими медалями. Уже в мирные годы его грудь украсили ордена «Знак Почета» и «Трудового Красного Знамени».

Давайте все мы – ученики, преподаватели и студенты – еще раз вспомним добрым словом Павла Александровича Мотавкина – талантливого педагога, ученого и человека в день 95-летия со дня его рождения.

References

1. Motavkin P.A. Introduction to the neurobiology. Vladivostok: Meditsina DV, 2003. 250 p.
2. Motavkin P.A. Course of lectures on histology. Vladivostok: Meditsina DV, 2007. 360 p.
3. Motavkin P.A. A lecture in an university. Vladivostok: Meditsina DV. 2012. 76 p.
4. Motavkin P.A. A long road to the truth // Pacific Medical Journal. 2012. No. 2. P. 9–16.
5. Motavkin P.A., Matveeva N.Yu. Human histology: answers to questions. Vladivostok: Meditsina DV, 2005. 240 p.
6. Motavkin P.A., Chertok V.M. Histophysiology of the vascular mechanisms of cerebral circulation. M.: Meditsina, 1980. 200 p.
7. Motavkin P.A., Chertok V.M. Protection from the cerebral circulation disorders. M.: Znaniye, 1986. No. 9. 64 p.
8. Motavkin P.A., Chertok V.M. Innervation of the brain // Pacific Medical Journal. 2008. No. 3. P. 11–24.
9. Motavkin P.A., Lomakin A.V., Chertok V.M. Capillaries of the brain. Vladivostok: Far Eastern Scientific Center of Academy of Science USSR Press, 1983. 140 p.
10. Motavkin P.A., Pigolkin Yu.I., Kaminskiy Yu.V. Histophysiology of blood circulation in the spinal cord. M.: Nauka, 1994. 232 p.
11. Motavkin P.A., Shumatov V.B., Krukovich E.V. Fundamentals of didactics. Vladivostok: Meditsina DV, 2013. 132 p.
12. Motavkin P.A., Pigolkin Yu.I., Lomakin A.V. [et al.]. Receptor glomeruli and their ultrastructural organization in the arteries of the human pia mater // Morphology. 1989. Vol. 97, No. 9. P. 14.
13. Motavkin P.A., Chertok V.M., Lomakin A.V. [et al.]. Age-related changes in the nervous apparatus of the vessels of the brain and spinal cord // Forensic Medical Expertise. 2012. No. 3. P. 27–30.
14. Pigolkin Yu.I., Chertok V.M., Motavkin P.A. Age characteristics of efferent innervation of the arteries of the pia mater of the human brain // Morphology. 1982. Vol. 83, No. 8. P. 14–23.
15. Reutov V.P., Chertok V.M. New ideas about the role of the autonomic nervous system and systems of generation of nitric oxide in the vessels of the brain // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 10–19.
16. Startseva M.S., Kotsyuba A.E., Chertok V.M. Spatial organization of gas-transmitting neurons in the brain // Pacific Medical Journal. 2015. No. 2. P. 39–43.
17. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Neurochemical organization of intranuclear neurons of the medulla oblongata in normo- and hypertensive rats // Neurochemical Journal. 2016. Vol. 33, No. 3. P. 244–252.
18. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory potential of the capillaries of the brain // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 72–80.
19. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. Internuclear interneurons in the human brain stem // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015. No. 5. P. 608–613.
20. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. [et al.]. Immunolocalization of gastrin transmitters in internuclear interneurons of the medulla oblongata in rats // Neurochemical Journal. 2016. Vol. 33, No. 2. P. 95–102.
21. Chertok V.M., Pigolkin Yu.I., Miroshnichenko N.V. Histochemical characteristics of the cerebrovascular capillary bed in aging and atherosclerosis // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1984. Vol. 84, No. 7. P. 997–1000.
22. Chertok V.M., Reutov V.P., Okhotin V.E. Pavel A. Motavkin – a man, a teacher, a scientist // Pacific Medical Journal. 2012. No. 3. P. 7–8.
23. Chertok V.M., Ryzhavskiy B.Ya., Tseluyko S.S. In memory of Pavel A. Motavkin // Morphology. 2015. Vol. 148, No. 4. P. 108.
24. Shvalev V.N. Contribution of the scientific school of P.A. Motavkin in the development of neuromorphology in Russia // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 2–10.
25. Shvalev V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. [et al.]. Development of modern ideas about the neurogenic nature of cardiac diseases // Pacific Medical Journal. 2014. No. 1. P. 10–14.
26. Shumatov V.B., Motavkin P.A. Annals of Student Science of the Pacific State Medical University 1958–2013. Vladivostok: Meditsina DV, 2013. 208 p.