

ВЕСТНИК

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

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, которые рекомендованы ВАК Мин образования и науки РФ для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Все статьи публикуются бесплатно.

Редакция журнала доводит до сведения читателей, что в издании соблюдаются принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics – COPE).

Сайт журнала <http://pirogov-vestnik.ru>

Правила для авторов на русском и английском языке размещены на сайте.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

КАРПОВ О.Э., ЗАМЯТИН М.Н., ШИШКАНОВ Д.В., СУББОТИН С.А., ДЬЯЧЕНКО П.С.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ: ОРГАНИЗАЦИЯ СОЗДАНИЯ И ВНЕДРЕНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ГРЕБЕННИК В.К., КУЧЕРЕНКО В.С., ФАНЬ Х., ГОРДЕЕВ М.Л.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ЗЫКОВ А.В., ПОПОВ Л.В., ГУДЫМОВИЧ В.Г.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГРЕБЕННИК В.К., КУЧЕРЕНКО В.С., ФАНЬ Х., ГОРДЕЕВ М.Л.
ПОВТОРНОЕ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ. РИСКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

ДРЯЖЕНКОВ Г.И., ДРЯЖЕНКОВ И.Г.
ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ С ФОРМИРОВАНИЕМ ПСЕВДОКИСТ В ЗАДНЕМ СРЕДОСТЕНИИ

КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., МЖАВАНАДЗЕ Н.Д., КЛИМЕНТОВА Э.А., ЖУРИНА О.Н.
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

НАЗИРОВ Ф.Г., ХАКИМОВ Д.М., ДЕВЯТОВ А.В., БАБАДЖАНОВ А.Х., НИШАНОВ М.Ф.
О СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЫ

ТЕМРЕЗОВ М.Б., БОТАШЕВ Р.Н., ВЛАДИМИРОВА О.В., ЖЕРНОСЕНКО А.О.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ КЛАССА С5–С6

НИШАНОВ Ф.Н., НИШАНОВ М.Ф., ХОЖИМЕТОВ Д.Ш., РОБИДИНОВ Б.С.
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЯЗВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ПЛЕЧЕВА Д.В., ГАЛИМОВ О.В., ПЛЕЧЕВ В.В., ШИКОВА Ю.В., ЕЛОВА Е.В.
ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ В ПЛАНИРОВАННОЙ И УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ

НЕСТЕРОВ С.Н., ХАНАЛИЕВ Б.В., КОСАРЕВ Е.И., БОНЕЦКИЙ Б.А., БАРСЕГЯН А.Г.
ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫЕ КОЖНЫЕ ЛОСКУТЫ ПРИ ПЛАСТИКЕ ГИПОСПАДИЙ, ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР И ОБЛИТЕРАЦИЙ УРЕТРЫ У МУЖЧИН

BULLETIN

of PIROGOV
NATIONAL MEDICAL & SURGICAL
CENTER

THEORETICAL & PRACTICAL JOURNAL
PUBLISHED SINCE 2006 4 ISSUES PER YEAR

The journal is included into the List of the leading peer-reviewed editions which are recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for publication of dissertations results for competition of an academic degree of the candidate and doctor of science.

All articles are published for free.

The Journal follows the standards of publication ethics of the international organization «Committee On Publication Ethics» (COPE).

The journal's website: <http://pirogov-vestnik.ru>

Rules for authors in Russian and in English are available on the website.

CONTENTS

EDITORIAL

KARPOV O.E., ZAMYATIN M.N., SHISHKANOV D.V., SUBBOTIN S.A., DYACHENKO P.S.

4
TELEMEDICINE TECHNOLOGIES: DESIGN OF CREATION OF CREATION IN MULTIDISCIPLINARY MEDICAL INSTITUTION

ORIGINAL ARTICLES

GREBENNIK V.K., KUCHERENKO V.S., FANY H., GORDEEV M.L.

11
PROGNOSIS OF RECURRENCE OF ANGINAIN PATIENTS AFTER CABG

ZYKOV A.V., POPOV L.V., GUDYMOVICH V.G.

16
OPPORTUNITY PREOPERATIVE PROGNOSIS OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE MITRAL REGURGITATION

GREBENNIK V.K., KUCHERENKO V.S., FANY H., GORDEEV M.L.

20
REDO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT. RISK AND RESULTS

DRYAZHENKOV G.I., DRYAZHENKOV I.G.

25
CHRONIC PANCREATITIS WITH PSEUDOCYSTS FORMATION IN THE POSTERIOR MEDIASTINUM

KALININ R.E., SUCHKOV I.A., MZHAVANADZE N.D., KLIMENTOVA E.A., ZHURINA O.N.

29
PARAMETERS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

NAZIROV F.G., KHAKIMOV D.M., DEVYATOV A.V., BABADZHANOV A.KH., NISHANOV M.F.

34
ON THE STATE OF THE PROBLEM OF DEFENSE-GASTROINTESTINAL BLEEDING OF PORTAL GENESIS IN VARIOUS REGIONS OF THE FERGANA VALLEY

TEMREZOV M.B., BOTASHEV R.N., VLADIMIROVA O.V., ZHERNOSENKO A.O.

38
SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE OF CLASS C5–C6

NISHANOV F.N., NISHANOV M.F., KHOZHIMETOV D.SH., ROBIDDINOV B.S.

43
SURGICAL TACTICS IN COMBINED COMPLICATIONS OF DUODENAL ULCERS

PLECHEVA D.V., GALIMOV O.V., PLECHEV V.V., SHIKOVA YU.V., YELOVA E.V.

47
PREVENTION OF INSOLVENCY INTESTINAL ANASTOMOSIS IN A PLANNED AND URGENT SURGERY

NESTEROV S.N., HANALIEV B.V., KOSAREV E.I., BONECKIJ B.A., BARSEGYAN A.G.

50
VASKULARIZED CUTANEUS FLAPS BY PLASTICS OF HYPOSPADIES, EXPANDED STRUCTURES AND URETER OBLITERATIONS IN MEN

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МИТУСОВ В.В., КРАСУЛИН В.В., ГЛУХОВ В.П., ИЛЬЯШ А.В., АМИРБЕКОВ Б.Г., КРЮЧКОВА Н.В., ТОХТАМИШЯН С.К.

УРЕТРОЦИСТОАНАСТОМОЗ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПРИ ПРОТЯЖЕННЫХ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНЫХ ОБЛИТЕРАЦИЯХ ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ

55

ДЕЕВ Р.В., ПЛАКСА И.Л., БОЗО И.Я., МЖАВАНАДЗЕ Н.Д., СУЧКОВ И.А., ЧЕРВЯКОВ Ю.В., СТАРОВЕРОВ И.Н., КАЛИНИН Р.Е., ИСАЕВ А.А., МАТВЕЕВ С.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

61

ФЕДЫК О.В., САРЖЕВСКИЙ В.О., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., ДУБИНИНА Ю.Н., МОЧКИН Н.Е., СМIRNOVA Е.Г., КОЛЕСНИКОВА Д.С., БАННИКОВА А.Е.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ВСЕМ ЛИ УДАЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК?

67

КУРБОНОВ К.М., НАЗИРБОВЕВ К.Р.

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

72

КАРПОВ О.Э., БРОНОВ О.Ю., ВАХРОМЕЕВА М.Н., ЗУЕВ А.А., МАРИНЕЦ А.А.

ПРОТОКОЛ SISCOM В ДИАГНОСТИКЕ ЭПИЛЕПСИИ (ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ)

75

ЧЕМОДАНОВ И.Г., ГОРЕЛИКОВА Л.Г., ЖИБУРТ Е.Б.

СОСТОЯНИЕ ДОНОРСТВА КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

79

ИБАТОВ А.Д., МОРОЗОВА И.В.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

82

КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., МЖАВАНАДЗЕ Н.Д., ПОВАРОВ В.О.

ПРИМЕНЕНИЕ ОПРОСНИКА AQUAREL ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ ЭЛЕКТРОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ

85

ВАСИЛЬЕВ В.Н., ЯКОВЛЕВ В.В., ВАСИЛЬЕВА А.В., ШАЛЫГИН Л.Д.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ

89

ХОМАНОВ К.Э., ГАВРИЛОВ Э.Л., КОРОТКОВА А.В., ШЕВЧЕНКО Е.А.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

93

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ШЕВЧЕНКО Ю.Л., БОРЩЕВ Г.Г.

СТИМУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА ЭНДОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА

96

ШЕВЧЕНКО Ю.Л., БОРЩЕВ Г.Г.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ В АНГИОГЕНЕЗЕ

103

АНДРЕЕВ А.С., КАМБАРОВ С.Ю.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

109

КАРПОВ О.Э., СИЛАЕВА Н.А.

ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ЧАСТЬ I)

115

ХАНАЛИЕВ Б.В., МАГОМЕДОВ А.М., МАТВЕЕВ С.А., МАГОМЕДОВ Ш.С.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ

121

КАМЫШОВ С.В.

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ: ОТ ОБЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ – К ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

126

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

MITUSOV V.V., KRASULIN V.V., GLUKHOV V.P., ILYASH A.V., AMIRBEKOV B.G., KRIUCHKOVA N.V., TOHTAMISHYAN S.K.

URETHROCISTOANASTOMOSIS WITH FUNCTIONAL PROPERTIES IN LONG INFRAVESICAL OBLITERATION OF REAR URETERS

55

DEEV R.V., PLAXA I.L., BOSO I.Y., MZHAVANADZE N.D., SUCHKOV I.A., CHERVYAKOV YU.V., STAROVEROV I.N., KALININ R.E., ISAEV A.A., MATVEEV S.A.

RESULTS OF 5-YEAR OBSERVATION OF PATIENTS WITH DISEASES OF PERIPHERIC ARTERIES AFTER GENE THERAPY

61

FEDYK O.V., SARZHEVSKY V.A., MELNICHENKO V.YU., DUBININA U.N., MOCHKIN N.E., SMIRNOVA E.G., KOLESNIKOVA D.S., BANNIKOVA A.E.

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: DOES EVERYONE MANAGE TO GET A SUFFICIENT NUMBER OF PERIPHERAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS?

67

KURBONOV K.M., NAZIRBOEV K.R.

CYTOKINE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BENIGN MECHANICAL JAUNDICE

72

KARPOV O.E., BRONOV O.YU., VAKHROMEVA M.N., ZUEV A.A., MARINETS A.A.

SISCOM PROTOCOL IN DIAGNOSTICS OF EPILEPSIA. FIRST RESULTS

75

CHEMODANOV I.G., GORELIKOVA L.G., ZHIBURT E.B.

EVOLUTION OF BLOOD DONATION AND ITS COMPONENTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

79

IBATOV A.D., MOROZOVA I.V.

PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTICAL STATUS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

82

KALININ R.E., SUCHKOV I.A., MZHAVANADZE N.D., POVAROV V.O.

APPLICATION OF AQUAREL QUESTIONNAIRE IN ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES

85

VASILEV V.N., YAKOVLEV V.V., VASILEVA A.V., SHALYGIN L.D.

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE AND PSYCHOEMOTIONAL STATUS IN PATIENTS IN THE PROCESS OF REHABILITATION TREATMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

89

KHOMANOV K.E., GAVRILOV E.L., KOROTKOVA A.V., SHEVCHENKO E.A.

THE MAIN CRITERIA FOR EVALUATION OF REFERENCE AND INFORMATION APPLICATIONS IN HEALTH CARE

93

REVIEWS

SHEVCHENKO YU.L., BORSHCHEV G.G.

STIMULATION OF ANGIOGENESIS WITH ENDOGENIC GROWTH FACTORS

96

SHEVCHENKO YU.L., BORSHCHEV G.G.

ROLE OF VITAMINS IN ANGIOGENESIS

103

ANDREYEV A.S., KAMBAROV S.YU.

INVASIVE TREATMENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION

109

KARPOV O.E., SILAEVA N.A.

ORGANIZATION OF A SYSTEM OF HIGH-TECH MEDICAL CARE IN RUSSIA: THE HISTORY OF THE ISSUE (PART I)

115

HANALIEV B.V., MAGOMEDOV A.M., MATVEEV S.A., MAGOMEDOV SH.S.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS UNDERGOING ROBOTIC-ASSISTED PROSTATECTOMY

121

KAMISHOV S.V.

METHODS OF EXTRACORPORAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY: FROM GENERAL CLINICAL PRACTICE - TO THE ONCOLOGICAL

126

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СОЛОДКИЙ В.А., ШЕРСТНЕВА Т.В., МЕСКИХ Е.В., ИЗМАЙЛОВ Т.Р.
РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗА РУБЕЖОМ
(СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**ЗЕМЛЯНОЙ В.П., СИГУА Б.В., ФИЛЕНКО Б.П., ДАНИЛОВ А.М.,
МАВИДИ И.П., МЕЛЬНИКОВ В.А., СОПИЯ Э.Р., ЗАХАРОВ Е.А.**
ПРОФЕССОР Э.Т. КОХЕР – ФИЗИОЛОГ,
ПАТОЛОГ И ХИРУРГ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**ВИЛЛЕР А.Г., ХАЧАТУРОВ А.А., СТОЙКО Ю.М., ЯШКИН М.Н.,
БОЛОМАТОВ Н.В., МАРЧАК Д.И., ЛИТВИНОВ А.А.**
ОДНОПРОСВЕТНАЯ УНИЛАТЕРАЛЬНАЯ ТЕХНИКА
УДАЛЕНИЯ КАВА-ФИЛЬТРА

**НЕСТЕРОВ С.Н., ВИЛЛЕР А.Г., ХАНАЛИЕВ Б.В., ВОЛОДИЧЕВ В.В.,
ВАСИЛЬЕВ В.Р., АЛЫМОВ А.А.**
ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ
В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ

**МАРТАКОВ М.А., ЗАЙНЕТДИНОВ Е.М., ПРЕНИНА В.П., ШЕСТЕРИКОВ Н.В.,
ШЕСТЕРИКОВА В.В., КАРТАШОВА Д.А.**
УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ПРАВОГО
ПРЕДСЕРДИЯ У РЕБЕНКА СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ
НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**САВЧУК О.В., СИВОХИНА Н.Ю., ПРЕНИН А.Г., ВАЛОВА О.А.,
КОРОВИЦИНА Н.Н.**
СИНДРОМ ЛЕМЬЕРА У БЕРЕМЕННОЙ 9–10 НЕДЕЛЬ
ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ЮБИЛЕИ

ПРОФЕССОР ХАНАЛИЕВ ВИСАМПАША ЮСУПОВИЧ
ПРОФЕССОР ЛЕВЧУК АЛЕКСАНДР ЛЬВОВИЧ

Учредитель



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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного
наследия.

Рег. свид. ПИ № ФС77-24981 от 05 июля 2006 г.

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть репро-
дуцирована в какой-либо форме без письменного разрешения издателя.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
© НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2018 г.

Адрес редакции

105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
тел./факс (495) 464-10-54, e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru
http://pirogov-vestnik.ru

Тираж 1000 экз. Отпечатано в ЦПУ «Радуга»
Россия, Москва ул. Автозаводская, 25

CONTENTS

REVIEWS

SOLODKY V.A., SHERSTNEVA T.V., MESKIH E.V., IZMAILOV T.R.
132 THE STATE OF THE ISSUE OF RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY
FOR BREAST CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION
AND IN THE WORLD

HISTORY OF MEDICINE

**ZEMLYANOV V.P., SIGUA B.V., FILENKO B.P., DANILOV A.M.,
MAVIDI I.P., MELNIKOV V.A., SOPIYA E.H.R., ZAHAROV E.A.**
138 PROFESSOR E.T. KOCHER - PHYSIOLOGIST, PATHOLOGIST
AND SURGEON

CASE REPORTS

**VILLER A.G., KHACHATUROV A.A., STOYKO YU.M., YASHKIN M.N.,
BOLOMATOV N.V., MARCHAK D.I., LITVINOV A.A.**
141 SINGLE-LUMEN UNILATERAL TECHNIQUE
OF CAVA-FILTER REMOVING

**NESTEROV S.N., VILLER A.G., HANALIEV B.V., VOLODICHEV V.V.,
VASILEV V.R., ALYMOV A.A.**
143 APPLICATION OF ENDOVASCULAR SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION
IN TREATMENT OF RENAL ARTERY-DEFENSE FISTULA

**MARTAKOV M.A., ZAJNETDINOV E.M., PRONINA V.P., SHESTERIKOV N.V.,
SHESTERIKOVA V.V., KARTASHOVA D.A.**
145 SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF THROMBOSIS
OF THE RIGHT ATRIUM IN A CHILD WITH STEROID-RESISTANT
NEPHROTIC SYNDROME

**SAVCHUK O.V., SIVOHINA N.YU., PRONIN A.G., VALOVA O.A.,
KOROVICINA N.N.**
147 LEMIERRE'S SYNDROME IN A PATIENT WITH PREGNANCY
OF 9–10 WEEKS AFTER IN VITRO FERTILIZATION

ANNIVERSARIES

150 PROFESSOR CHANALIEV VISPAMPASHA YUSUPOVICH
151 PROFESSOR LEVCHUK ALEXANDER LVOVICH

Publisher



**PIROGOV NATIONAL
MEDICAL & SURGICAL
CENTER**

The magazine is registered with the Federal Service
for Media Law Compliance and Cultural Heritage.
Certificate of registration as a mass medium
PI No. FS77-24981 dated 05.07.2006

All rights reserved. No part of the publication can be reproduced without
the written consent of editorial office.

The editors are not responsible for the content of promotional materials.
© FSPI «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2018 г.

Editorial Board Address

70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203 Moscow Russia
tel./fax +7 (495) 464-10-54, e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru
http://pirogov-vestnik.ru

Circulation 1000 copies. Printed in the «Raduga»
Printing house: st. Avtozavodskaya, 25, Moscow, Russia.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ: ОРГАНИЗАЦИЯ СОЗДАНИЯ И ВНЕДРЕНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Карпов О.Э.¹, Замятин М.Н.¹, Шишканов Д.В.*¹, Субботин С.А.¹, Дьяченко П.С.²

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

² ООО «Софт-Эксперт», Москва

УДК: 614.21:621.397:004.031.4

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.55.12.001

Резюме. Принятие Федерального закона от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» обеспечило возможность развивать направления оказания медицинской помощи, связанные с применением телемедицинских технологий. Мировой и российский опыт говорит, что их внедрение – сложный организационный и технологический процесс, требующий финансовых затрат и изменений сложившихся процессов.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации активно внедряет телемедицинские технологии, накапливая разнообразный опыт дистанционного взаимодействия медицинских работников как между собой, так и с пациентами. Приведены необходимые технологические решения, рассмотрены наиболее существенные аспекты их внедрения. Показана ключевая роль медицинской информационной системы для успешного оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Ключевые слова: информационно-коммуникационные технологии, телемедицинские технологии, медицинская информационная система, видеоконференцсвязь.

Введение

Весь 2016 и половину 2017 года медицинское и экспертное сообщество активно обсуждало законопроект, получивший в средствах массовой информации название «Закон о телемедицине». Свою роль сыграл не только интерес к запаздывающей цифровой трансформации здравоохранения, но и насущная необходимость кодифицировать складывающиеся отношения с учетом требований растущего медицинского бизнеса. Принятый по результатам обсуждения Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» внес много важных изменений в ключевой для отрасли Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (323-ФЗ). Его существенные нормативные новации больше касаются вопросов электронного медицинского документооборота и Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, но именно этот закон лег в основу нормативной базы для оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (ТМТ). Детально вопрос влияния нормативных изменений на медицину и здравоохранение в целом рассмотрен ранее [1].

TELEMEDICINE TECHNOLOGIES: DESIGN OF CREATION OF CREATION IN MULTIDISCIPLINARY MEDICAL INSTITUTION

Karpov O.E.¹, Zamyatin M.N.¹, Shishkanov D.V.*¹, Subbotin S.A.¹, Dyachenko P.S.²

¹ Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center

named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Soft Expert Ltd

Abstract. The adoption of the Federal law No. 242 of July 29, 2017, regulating the use of information technologies in health care provided the opportunity to create and disseminate telemedicine technologies. The world and Russian experience shows that the introduction of these technologies is a complex organizational and technological process that requires financial investments and changes in the existing processes.

Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation actively introduce e-health technologies, accumulating experience of remote interaction of medical staff both among themselves and with patients. The article presents examples of necessary technological solutions, the most significant aspects of their implementation. The key role of the medical information system for the successful provision of medical care with the use of telemedicine technologies is shown.

Keywords: information technologies, telemedicine technologies, e-health, medical information system, video conferencing system.

За время, прошедшее после принятия нового закона, был принят целый ряд подзаконных актов, из которых ключевым для телемедицины является Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Именно этот Порядок [2] является основным документом не только для медицинских работников, но и для специалистов по информационно-коммуникационным технологиям (ИКТ), которые в сотрудничестве с врачами должны внедрить наиболее эффективные для конкретного учреждения ТМТ и обеспечить их надежное сопровождение.

Следует отметить, что внедрение ТМТ актуально для всего мира, и Россия может использовать накопленный зарубежный опыт. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2007 году провела специальное исследование [3], которое выявило наиболее существенные препятствия для развития телемедицины и информационные потребности организаторов здравоохранения, необходимые для их преодоления (Рис. 1).

Именно в разрезе указанных факторов (подчеркнем, что часть из них являются общими и для препятствий, и для информационных потребностей)

* e-mail: nmhc@mail.ru

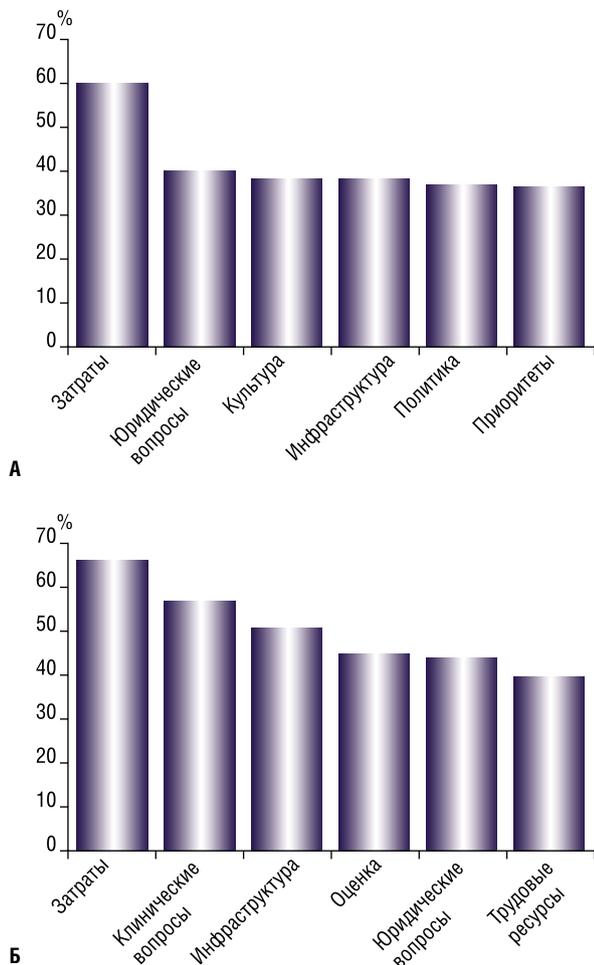


Рис. 1. А – выявленные препятствия развитию телемедицины; Б – информационные потребности, необходимые для ее успешного развития (доля стран, ответивших на опросник ВОЗ) [3]

рассмотрим, как организуется создание, внедрение и сопровождение телемедицинских технологий в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Центр).

Спецификой Пироговского Центра является его многопрофильность, размеры и высокий оборот коечного фонда, а также работа с пациентами из различных регионов России и зарубежных стран. Летом 2017 года авторами был организован опрос пациентов, в котором приняло участие более 1000 человек. Они крайне низко оценили свои знания по вопросам телемедицины и (повидимому, вследствие недостаточной информированности) свою личную потребность в ней (Рис. 2).

При этом почти половина опрошенных уже имела опыт дистанционного взаимодействия с медицинскими работниками, но, в основном, исключительно по телефону (Рис. 3). Очевидно, в соответствии с выводами [1], граждане нуждаются в широкой информационной кампании, разъясняющей, что такое телемедицина, как она регулируется, кому и при каких условиях она будет полезна.

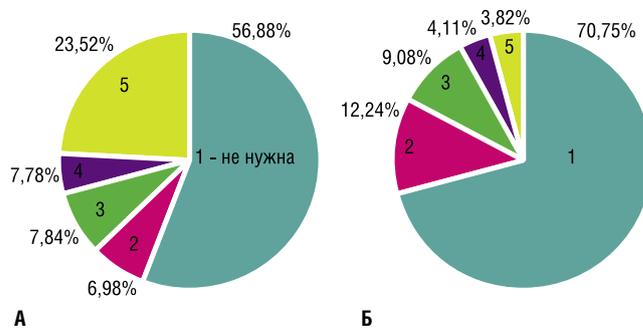


Рис. 2. А – распределение ответов пациентов на вопрос «Нужна ли лично Вам телемедицина?». Б – самооценка уровня знаний о телемедицине (баллы)

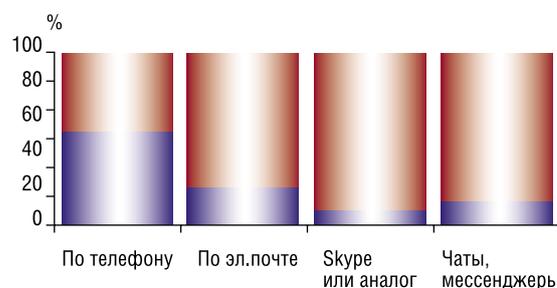


Рис. 3. Результаты опроса пациентов (доля опрошенных, имеющих опыт дистанционного взаимодействия с медицинскими работниками с использованием разных технологий); синий – «Да», красный – «Нет»

Важно, что Пироговский Центр является участником Федеральной телемедицинской системы, которая организует и обеспечивает дистанционное консультирование экспертами ведущих федеральных центров врачей медицинских организаций всей страны, а также Российского телемедицинского консорциума, который успешно занимается созданием и продвижением (в том числе в другие страны) комплексных телемедицинских решений. Опыт участия в таких проектах оказался крайне полезен при внедрении новаций.

Базовые понятия и обеспечивающие технологические решения

Исследование ВОЗ выявило 104 различных определений понятия «Телемедицина». Сама ВОЗ использует следующее: «Телемедицина — это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими ИКТ для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ». Подчеркнем, что дистанционное медицинское образование для ВОЗ является частью телемедицины.

Российское законодательство избегает юридического определения понятия «Телемедицина», используя вместо него, «оказание медицинской помощи с применением ТМТ». В настоящей статье будем использовать эти термины как синонимы, но отметим, что существующая нормативная база подчеркивает именно вспомогательную сущность технологий в процессах оказания медицинской помощи. Такой подход, в частности, приводит к отсутствию необходимости специального лицензирования. Если организация на законных основаниях может оказывать медицинскую помощь по какому-либо профилю очно, то использование ТМТ – исключительно вопрос желания и возможностей.

В полном соответствии с идеологией ВОЗ, ТМТ согласно 323-ФЗ – это информационные технологии, обеспечивающие:

- дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями;
- идентификацию и аутентификацию указанных лиц;
- документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

При этом структура (классификация) видов телемедицины в России в соответствии с Порядком достаточно сложна:

- дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой – формат «врач – врач»:
 - консультации (консилиумы врачей) в рамках оказания медицинской помощи:
 - в режиме реального времени;
 - в режиме отложенных консультаций, работа с медицинскими документами;
 - вынесение заключения по результатам диагностических исследований – «теледиагностика», зачастую опирающаяся на централизованные архивы медицинских изображений;
- дистанционное взаимодействие медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями – формат «врач – пациент»:
 - консультации в рамках оказания медицинской помощи, включая так называемое «второе мнение» (в этом случае важно, что возможные процедуры, действия и результаты во многом зависят от того, был ли установлен лечащим врачом диагноз и назначено ли лечение по данному обращению на очном приеме, но для целей настоящей статьи это не существенно):
 - в режиме реального времени;
 - в режиме отложенных консультаций, работа с медицинскими документами;
 - дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента.

Указанная классификация имеет дополнительное измерение по форме оказания медицинской помощи: экстренная, неотложная или плановая, и существует своя

специфика для каждой из форм. Пироговский Центр планирует оказывать медицинскую помощь с применением ТМТ только в плановой форме, в связи с чем неотложная или экстренная форма не рассматриваются.

Очевидно, что большинство технологических решений для ИКТ-обеспечения всех видов телемедицины должно быть унифицировано. Общими для всех требованиями являются:

- учет в медицинской информационной системе (МИС) любых дистанционных консультаций и программ, в рамках которых они проводятся; ведение необходимой для этого нормативно-справочной информации;
- возможность идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия через единую систему идентификации и аутентификации (ЕСИА);
- наличие усиленных квалифицированных электронных подписей медицинских работников и вспомогательные инструменты, позволяющие формировать медицинские документы в электронной форме, подписывать их для разных форматов файлов, а также проверять неизменность содержания документа и использование сертификата, действительного на момент подписания документа;
- программные и (или) аппаратные решения для передачи медицинской документации в форме электронных документов;
- хранение медицинской документации, в том числе в составе электронной медицинской карты пациента;
- наличие средств защиты информации.

Консультации в режиме реального времени (как в формате «врач-врач», так и в формате «врач-пациент») требуют наличия системы видеоконференцсвязи (ВКС), обеспечивающей необходимую производительность, формирование аудио- и видеозаписей дистанционных консультаций (далее – сопутствующие материалы), хранение данных на территории Российской Федерации, высокую эргономичность. Для технологичного оказания медицинской помощи, удобства врача и автоматизации соблюдения требований нормативно-правовых актов ВКС должна быть тесно интегрирована с МИС. Кроме того, ВКС требует наличия специального оборудования – камер, микрофонов, динамиков, которые могут быть в разном исполнении и размещаться как на существующих рабочих местах медицинских работников, так и в выделенных помещениях.

В ряде случаев для формата «врач-пациент» возможен режим обмена только текстовыми сообщениями (чата), что резко снижает нагрузку на инфраструктуру, но представляется целевым решением для узких задач, требующих документированного обмена неструктурированной информацией.

Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента требует интеграции с аппаратными и (или) программными решениями поставщиков медицинских изделий, имеющих функции передачи данных, а также ведения



Рис. 4. Компоненты целевого состояния автоматизированных систем Пироговского Центра в соответствии со стратегией развития ИКТ [4]

дневников здоровья пациента, обеспечивающих ручной ввод данных. К сожалению, решения для дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациента всегда жестко связаны с его производителем и зачастую даже с конкретным видом оборудования. Даже для однотипных медицинских изделий (например, электрокардиографов) нет единых стандартов в части унификации протоколов обмена и (или) программных интерфейсов.

Этот перечень требований показывает, что для внедрения ТМТ медицинская организация нуждается в развитой инфраструктуре, включающей:

- коммуникационную и вычислительную инфраструктуру – как минимум, широкополосный доступ в интернет, мощную систему хранения данных, комплексную систему защиты информации;
- функциональную МИС, обеспечивающую ведение электронных медицинских карт пациента, формирование медицинской документации в форме электронных документов, ведение архива медицинских изображений.

Требования к созданию ТМТ хорошо вписываются в стратегию развития информационных технологий Пироговского Центра. Ключевые компоненты целевого состояния ИКТ-ландшафта Пироговского Центра приведены на Рис. 4 [4]. Работы по созданию ТМТ позволили определить, какие элементы могут быть использованы «как есть», какие нуждаются в модернизации, и в каких областях требуются новые системы и решения.

Детализируем приведенные в таблице 1 сведения.

Создание прикладных ТМТ-решений

Первое место в опросах ВОЗ (Рис. 1) занимают «Затраты». Чтобы сократить расходы на создание, внедрение и сопровождение ТМТ, обеспечив качество оказываемой с их применением медицинской помощи, максимально широко использовался «принцип попутчика», когда одно решение применяется сразу для целого ряда задач. В частности, при выборе системы ВКС был сформирован

Табл. 1. Влияние создания ТМТ на компоненты целевого состояния автоматизированных систем Пироговского Центра

Компонент ИКТ-ландшафта	Сценарий использования
Коммуникационная инфраструктура	Использование существующей без дополнительного развития
Вычислительная инфраструктура	Требуются дополнительные инвестиции в резервирование сервера системы ВКС
Общесистемное программное обеспечение	Использование существующего
Прикладное программное обеспечение	Приобретение и настройка системы ВКС Расширение функциональных возможностей МИС, в том числе веб-компонент
Аналитика и представление данных	Использование существующего. Большие планы на будущее
Информационная безопасность	Использование существующей подсистемы с ужесточением политик и правил
Интеграция	Значительный объем работ

расширенный перечень требований, чтобы одно коммуникационное решение можно было использовать и для внутренних совещаний, видео-звонков, проведения дистанционных лекций и т.п.

Следует отметить, что ИКТ-решения, которые используются врачами Пироговского Центра для проведения консультаций в рамках Федеральной телемедицинской системы, не могут быть использованы во внутренних процессах, и далее не рассматриваются.

Документирование взаимодействия с пациентом

Для обеспечения юридической корректности всех планируемых видов дистанционного взаимодействия были внесены изменения в «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство» и «Согласие пациента на обработку персональных данных».

Пациенты стали уведомляться о том, что их законные представители смогут получать дистанционные консультации только при заблаговременном внесении информации о них в медицинскую документацию Пироговского Центра. Начат сбор данных о том, имеет ли пациент подтвержденную учетную запись в ЕСИА, а также сверка их реквизитов в МИС и на официальном интернет-портале государственных услуг.

Медицинская информационная система

Многие из указанных выше требований уже были реализованы в МИС Пироговского Центра. Тем не менее, потребовалось дополнительное расширение функциональных возможностей МИС и Личного кабинета пациента (<https://lk.pirogov-center.ru>), создание Личного кабинета врача, обучение работников.

Ключевыми доработками самой МИС, связанными с ИКТ-поддержкой телемедицины, стали:

- расширение перечня атрибутов учетных записей:
 - пациента, в частности «Согласие на оказание помощи с применением телемедицинских технологий»

(учитывается получение собственноручно подписанных согласий) и «Наличие доступа в Личный кабинет пациента»;

- врача – «Наличие доступа в Личный кабинет»;
 - медицинской услуги – наличия признака возможности оказания данной услуги с применением телемедицинских технологий;
 - распределения рабочего времени врача (расписания) – признак возможности оказания услуг с применением ТМТ в течение части(ей) времени в рамках одного рабочего дня;
 - записи на прием – признак пожелания получения телемедицинского приема от пациента;
- управляемая возможность передачи файлов в Личный кабинет пациента в привязке к записи о приеме (осмотре, консультации);
- получение файлов из Личного кабинета пациента в привязке к записи о приеме (осмотре, консультации);
- Гораздо функциональнее стал Личный кабинет пациента, реализованы такие возможности, как:
- настраиваемая возможность идентификации через ЕСИА;
 - самостоятельная запись на дистанционную консультацию с возможностью указания дополнительной текстовой информации;
 - управляемая возможность передачи файлов врачу в привязке к записи о приеме (осмотре, консультации);
 - получение файлов, переданных врачом, в привязке к записи о приеме (осмотре, консультации);
 - присоединение к сеансу видеоконференцсвязи непосредственно из записи о приеме (осмотре, консультации);
 - получение сопутствующих материалов в привязке к записи о приеме (осмотре, консультации).

Был разработан Личный кабинет врача, который также обеспечивает настраиваемую возможность идентификации через ЕСИА, присоединение к сеансу видеоконференцсвязи из записи о приеме (осмотре, консультации) и получение сопутствующих материалов.

В настоящее время включены ограничения по доступным форматам файлов, которые можно передавать через Личный кабинет, а также по размеру – как одиночного файла, так и совокупности файлов одного пациента. Авторизованный доступ к сопутствующим материалам реализован в Личном кабинете, но данные хранятся отдельно. Если во время дистанционной консультации происходил обрыв соединения, то автоматически формируется несколько ссылок на сопутствующие материалы.

На Рис. 5 приведена часть скриншота раздела Личного кабинета пациента, в котором отображается информация о выполненных и запланированных приемах (осмотрах, консультациях) с их текущими статусами, перечнем прикрепленных к приему документов, возможными действиями и комментариями. Возможности выполнить действия ограничены во времени: отменить прием можно только до его начала, начать консультацию – за 5 минут до установленного времени, добавление файлов и скачивание записей возможно в любой момент.

Видеоконференцсвязь

В соответствии с приоритетами ключевых технологических решений (подробнее см. Табл. 3 [4]) мы выбрали наиболее подходящее под требования Пироговского Центра решение для ВКС, и используем его внутри нашего периметра, обеспечив минимальный для работоспособности доступ в сети общего пользования. В связи с тем, что разработки российских компаний на рынке ВКС конкурентоспособны на мировом уровне (в частности, выбранная система используется в таких разных странах, как Бутан и Швейцария), выбор производился только из решений, входящих в Единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных.

В настоящее время для целей дистанционных консультаций ВКС реализована непосредственно в браузере с использованием технологии WebRTC. Этот проект с открытым исходным кодом предназначен именно для передачи потоковых данных между браузерами или другими поддерживающими его приложениями в формате

Дата	Время	Информация	Статус	Документы	Действия
05.04.2018	15:20 - 15:30	Врач Подсказывающее обследование Офтальмолог: Владимир Владимирович КДЦ "Измайловский" ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России	Подтвержден Отменить	Добавить новый 5150711711.pdf 27-03-2018 11-59-03.jpg X	Начать консультацию
04.04.2018	11:45 - 11:55	Врач Подсказывающее обследование Офтальмолог: Владимир Владимирович КДЦ "Измайловский" ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России	Выполнен	Добавить новый	Скачать запись № 1

Рис. 5. Снимок экрана Личного кабинета пациента

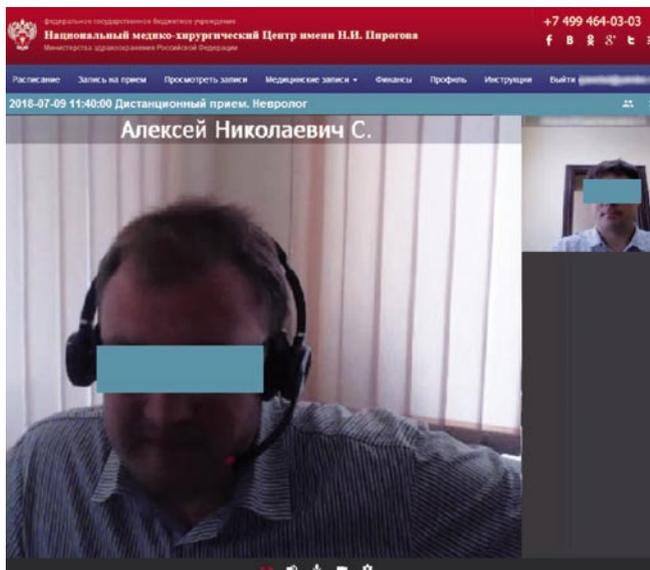


Рис. 6. Скриншот экрана во время дистанционной консультации с использованием технологии WebRTC

«точка-точка». Это позволяет, пусть и за счет некоторого снижения качества звука и изображения, не использовать установку каких-либо приложений на стороне пациента, воспроизводя конференцию внутри окна Личного кабинета (Рис. 6) с использованием браузеров, поддерживающих технологию WebRTC, а ее поддерживают все распространенные современные браузеры.

Таким образом, реализованная в Пироговском Центре интеграция МИС с системой ВКС обеспечивает выполнение всех требований законодательства и практикующих медицинских работников. В перспективе, при накоплении с одной стороны юридической и организационной, а с другой – технической и методической практики, мы готовы планировать дальнейшее расширение функциональных возможностей наших решений.

Внедрение ТМТ-решений в практику

Накопленный Пироговским Центром опыт позволил определить оптимальную последовательность действий при вводе ТМТ-решений в эксплуатацию. Ключевыми являются следующие мероприятия (расширение функциональных возможностей автоматизированных систем и другие перечисленные выше работы не включены):

- 1) определение видов телемедицины, которые планируется применять в среднесрочном периоде; для Пироговского Центра такими стали:
 - дистанционные консультации врача-специалиста (пациентов после очного осмотра и установки диагноза);
 - консультация врача с применением ТМТ после окончания курса лечения в отделении медицинской реабилитации;
 - консультационное сопровождение врача-специалиста (консультирование пациента в течение 30 дней в режиме чата с поддержкой обмена документами);

- дистанционные консультации (консилиумы) врача-специалиста (медицинских работников других медицинских организаций, в основном через Федеральную телемедицинскую систему);
 - дистанционное описание и интерпретация результатов диагностических исследований;
 - дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента (в настоящее время работы приостановлены, по мнению врачей Пироговского Центра нормативная база не готова к практической реализации, ситуацию может изменить исполнение п. 18 Плана мероприятий, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 05 мая 2018 года № 870-р);
- 2) формирование требований к технологиям, аппаратным и программным решениям, которые обеспечат их запуск и бесперебойное функционирование;
 - 3) создание стенда для развертывания, проведения работ по интеграции и кастомизации, тестирования пилотных решений (в нашем случае это был сервер ВКС);
 - 4) приобретение тестовых партий оборудования (камеры, спикерфоны) и вспомогательного программного обеспечения (усиленные квалифицированные электронные подписи и средства криптографической защиты информации);
 - 5) выделение специализированного помещения, его оборудование техникой;
 - 6) проведение испытаний, в том числе нагрузочных и приемочных; проверка достаточности коммуникационной и вычислительной инфраструктуры, подсистемы обеспечения защиты информации;
 - 7) создание в соответствии с требованиями Порядка специализированного раздела на портале Пироговского Центра;
 - 8) презентация сотрудникам минимальных работоспособных решений по каждому из видов телемедицины;
 - 9) начало формирования врачами разных профилей методических подходов к телемедицине, в первую очередь к дистанционному консультированию;
 - 10) закупка необходимых решений, масштабное приобретение зарекомендовавших себя оборудования и программного обеспечения;
 - 11) внесение изменений во внутренние распорядительные документы.

В ходе работ был выявлен целый ряд проблем, потребовавших оперативных решений.

Значительных усилий потребовало нагрузочное тестирование инфраструктуры. Для имитации работы пользователей видеоконференций были применены специальные программные агенты, которые резко уменьшили трудозатраты на испытания.

В процессе апробации и внедрения ТМТ Пироговский Центр перенес две интенсивные сетевые атаки, которые были локализованы, но показали, что новый уровень взаимодействия с сетями общего пользования

требует повышения уровней защиты информации. Новые политики и правила, которые поэтапно применяются для разных сегментов корпоративной сети, гораздо более жесткие, что опосредованно дополнительно повышает нагрузку на сеть.

Суммарно в сочетании с объемами трафика системы ВКС в периоды тестирования пиковая нагрузка на коммуникационную инфраструктуру выростала более, чем на 20 процентов. В конкретном случае Пироговского Центра результаты не потребовали обязательной модернизации сетевых подсистем, но очевидно, что при внедрении ТМТ необходимо максимально скрупулезно учитывать соответствующие риски и проводить все виды испытаний.

Самым слабым звеном стала отказоустойчивость серверной среды ВКС, обеспечивающей требуемый уровень защиты информации, объемов хранения и быстродействия всех систем. С учетом того, что сервер ВКС будет дополнительно использоваться для проведения конференций, совещаний и звонков, дистанционных лекций и вебинаров, в т.ч. с учетом требований по трансляции отдельных мероприятий, вычислительная инфраструктура при активном развитии телемедицины потребует дополнительных инвестиций. В частности, для системы ВКС, учитывая, что обработка видеосигнала является очень ресурсоемкой задачей, а видеозаписи имеют значительный объем, уже на этапе внедрения требуется выделенный сервер с полным резервированием.

Показательным инцидентом стало отклонение запроса Пироговского Центра на подключение к промышленной среде ЕСИА. Несмотря на значительный промежуток времени после внесения изменений в 323-ФЗ и принятия Порядка, которые однозначно требуют идентификации участников дистанционного взаимодействия с использованием ЕСИА, оператором системы было указано, что подключение медицинских организаций возможно только после отдельного решения Подкомиссии по использованию информационных технологий при предоставлении государственных и муниципальных услуг (Подкомиссия) Правительственной комиссии по использованию информационных технологий для улучшения качества жизни и условий ведения предпринимательской деятельности. К моменту подготовки настоящей статьи Подкомиссия данный вопрос не рассматривала и сроки идентификации пациентов через ЕСИА не определены. Пока Личный кабинет пациента работает в режиме идентификации по логину и паролю, которые выдаются пациентам при личном обращении в регистратуру с предъявлением документов.

Прочие проблемы носят организационный и методический характер и типичны для внедрения любых новаций. В настоящее время Пироговский Центр реализует заключительные мероприятия приведенного выше перечня, пилотные дистанционные медицинские услуги включены в прейскурант и начато их оказание в режиме эксперимента.

В перспективе планируется развивать компетенции Пироговского Центра в направлении дистанционной

функциональной диагностики, в том числе (при развитии нормативной базы) дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента. Большое внимание будет уделено вопросам интеграции в телемедицину систем поддержки принятия врачебных решений, для чего уже сейчас постоянно проводится мониторинг рынка и знакомство с коллективами, разрабатывающими подобные решения. В настоящее время Пироговский Центр уже стал участником проекта «Третье мнение» по направлению «маммология».

Выводы

Существующая нормативная база в основном позволяет медицинским учреждениям создавать и внедрять ТМТ. Остающиеся нерешенными вопросы обозначены и запланированы в программных документах Правительства Российской Федерации, Минздрава России, других регулирующих органов. Существующие на рынке готовые технические и программные решения, коллектитвы разработчиков и интеграторов находятся на уровне, позволяющем создавать комплексные решения, обеспечивающие применение востребованных видов ТМТ.

Можно признать, что основным препятствием на пути телемедицины являются информационные и финансовые. Первый практический опыт реализации ТМТ подтвердил сделанные ранее выводы о том, что ключевыми остаются вопросы информированности населения, образования врачей, а также финансового обеспечения медицинских услуг с применением ТМТ в рамках обязательного и добровольного медицинского страхования [1].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпов, О.Э., Субботин, С.А., Шишканов, Д.В., Замятин, М.Н. Цифровое здравоохранение. Необходимость и предпосылки. // Врач и информационные технологии, № 3, 2017. [Karpov, O.E., Subbotin, S.A., Shishkanov, D.V., Zamyatin, M.N. Cifrovoye zdoravooxraneniye. Neobhodimost' i predposylki. // Vrach i informacionnyye tekhnologii, № 3, 2017].
2. Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Утв. Приказом Минздрава России от 30/11/2017 № 965н. [Poryadok organizatsii i okazaniya medicinskoj pomoshchi s primeneniem telemedicinskih tekhnologii. Utv. Prikazom Minzdrava Rossii ot 30/11/2017 № 965n].
3. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. 2012 г. ISBN 978-92-4-456414-1 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf?sequence=4 (дата обращения 28/06/2018). [Vsemirnaya organizatsiya zdoravooxraneniya. Doklad o rezul'tatah vtorogo global'nogo obsledovaniya v oblasti elektron'nogo zdoravooxraneniya. 2012 g. ISBN 978-92-4-456414-1 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf?sequence=4 (data obrashcheniya 28/06/2018)].
4. Карпов, О.Э., Субботин, С.А., Шишканов, Д.В., Здирук, К.К. Стратегия обеспечения соответствия как основа концепции развития информационных технологий в медицинском учреждении // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, том 12, № 3, 2017. [Karpov, O.E., Subbotin, S.A., Shishkanov, D.V., Zdiruk, K.K. Strategiya obespecheniya sootvetstviya kak osnova koncepcii razvitiya informacionnyh tekhnologii v medicinskom uchrezhdenii // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centr im. N.I. Pirogova, tom 12, № 3, 2017].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гребенник В.К.*, Кучеренко В.С., Фань Х., Гордеев М.Л.

Национальный Медицинский Исследовательский Центр
им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

УДК: 616.132/.2-089.819.843:616.12-009.72-037

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.29.69.002

Резюме. В исследование были включены 255 больных, которые в период с 2005 по 2017 гг. перенесли АКШ. 163 пациента исследуемой группы в различные сроки после операции имели возврат стенокардии. Среднее время возникновения рецидива составило 34,9±41,3 месяца. Группу сравнения составили 92 человека, без клиники стенокардии после коронарного шунтирования.

При однофакторном корреляционном анализе причин рецидива стенокардии корреляция на уровне выраженной ($r > 0,6$) наблюдалась у следующих факторов: курение, количество ИМ в анамнезе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, отсутствие терапии статинами, генерализованный атеросклероз. Из операционных факторов следует выделить: количество использованных графтов, периоперационный ИМ и развитие СМВ, у этих факторов наблюдался умеренный коэффициент корреляции. Многофакторный дискриминантный анализ определил наиболее значимые предикторы возврата стенокардии: адекватность терапии статинами, вид кардиоплегии, неполная реваскуляризация миокарда, индекс массы тела, количество графтов, время аноксии, развитие СМВ. Построенная модель дискриминантной функции классифицировало 92% исследуемых больных, таким образом, в модель вписывались практически все пациенты.

Наиболее значимыми предикторами рецидива стенокардии являются: неадекватная терапия статинами, индекс массы тела, количество использованных графтов, неполная реваскуляризация миокарда, вид кардиоплегии, развитие СМВ, время аноксии.

Ключевые слова: рецидив стенокардии, коронарное шунтирование, прогнозирование.

Несмотря на доказанную высокую эффективность открытых операций реваскуляризации миокарда (АКШ), сохраняется риск возврата стенокардии у ранее оперированных пациентов. Так, по данным разных авторов непосредственная клиническая эффективность АКШ составляет от 89% до 95% больных, через 1 год после операции – 82–93% больных, через 5 лет – около 70–80%, а через 10 лет – 51–65% пациентов [1; 2; 3; 4; 7; 11].

По данным ряда исследований установлено, что основными факторами риска развития рецидива стенокардии являются: молодой возраст, курение, избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обменов, генерализованный атеросклероз, отказ от использования левой внутренней грудной артерии (ЛВГА), длительное время аноксии, малый диаметр артерий, эндартерэктомия из коронарных артерий, развитие интраоперационного инфаркта миокарда, хирург-ассоциированный фактор [2; 3; 4; 10; 11]. В работах, посвященных данной проблематике, отсутствуют данные о степени значимости факторов и их вкладе в рецидив стенокардии [2; 3; 4; 5; 6; 9]. Несмотря на существование множества стратификационных шкал

PROGNOSIS OF RECURRENCE OF ANGINA IN PATIENTS AFTER CABG

Grebennik V.K.*, Kucherenko V.S., Fany H., Gordeev M.L.

Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The study included 255 patients who between 2005 and 2017 who performed CABG. 163 patient study group at different times after the operation had angina recurrence. The median time to recurrence was 34,9±41,3 months. The comparison group included 92 people without clinical angina after coronary bypass surgery.

When univariate correlation analysis of the causes of recurrent angina correlation at the level of expressed ($r > 0,6$) was observed in the following factors: smoking, number of previous MI, diabetes, high cholesterol, lack of statin therapy, generalized atherosclerosis. From operating factors should be highlighted: the number of grafts used, perioperative myocardial infarction and development of low cardiac output syndrome, these factors, the correlation coefficient was at moderate. Multivariate discriminant analysis identified the most significant predictors of return angina statin therapy, type of cardioplegia, incomplete revascularization, BMI, number of grafts, time of anoxia, the development of low cardiac output syndrome. The constructed model of the discriminant function was classified by 92% of the patients, thus practically all patients were fit in the model.

The most significant predictors of angina recurrence are: inadequate statin therapy, body mass index, the number of grafts used, incomplete myocardial revascularization, the type of cardioplegia, development of low cardiac output, the time of anoxia.

Keywords: recurrent angina, CABG, forecasting.

(Euroscore I/II, Ontario, QMMI, Cleveland Clinic, French system, System 97, Parsonnet и т.п.) для расчёта прогноза и риска предстоящего оперативного вмешательства, до настоящего времени не существует системы прогнозирования рецидива стенокардии после АКШ [6; 11]. Таким образом, несмотря на полувековой мировой опыт проведения операции реваскуляризации миокарда, изученность непосредственных и отдаленных результатов, сохраняется актуальность определения ведущих факторов риска и их вклада в развитие рецидива стенокардии после коронарного шунтирования.

Целью исследования явилось выявление наиболее значимых предикторов возврата стенокардии у больных с планируемой операцией АКШ и разработки на их основе программы прогнозирования отдаленного результата.

Материал и методы

В период с 2005 по 2017 годы в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» проведен сравнительный анализ 255 больных с изолированным АКШ.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В исследуемую группу (I) вошли 163 пациента с клиникой

* e-mail: grebennik_vk@almazovcentre.ru

рецидива стенокардии после операции АКШ. Среди пациентов I группы 64 перенесли повторное АКШ в различные сроки после первичной операции, 60 пациентам проводилось консервативное лечение, а 39 больным – эндоваскулярное вмешательство. Группу сравнения (II) составили 92 пациента, оперированных в тот же временной период с отсутствием клиники рецидива стенокардии после АКШ в отдаленные сроки (от года до 10 лет).

В обеих группах большинство больных были мужчины 142 (87%). Средний возраст в I группе составил $53,0 \pm 8,3$ лет, во II – $56,9 \pm 8,4$ лет. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, основному заболеванию и характеру сопутствующей патологии. Исходно стенокардия напряжения III–IV ф.к. в I группе определялась у 151 пациента (92,6%), во II – у 82 (89,1%). Средний временной промежуток возникновения рецидива стенокардии после операции АКШ у больных I группы составлял $34,9 \pm 41,3$ месяцев.

Особенности реваскуляризации миокарда в группах отражены в таблице 1. Так, средний индекс реваскуляризации был больше во II группе и составил $3,6 \pm 1,2$, тогда как во I группе – $2,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). Следует отметить достоверно ($p < 0,05$) меньшее количество применения ЛВГА (75,5%) и аутовенозных графтов (75,5%) в I группе по сравнению со II группой 96,7% и 96,8%, соответственно. Для II группы характерно было достоверно большее ($p < 0,05$) использование лучевой артерии (63%) по сравнению с I группой пациентов (38%).

Ряд интраоперационных особенностей отмечен в таблице 2. Обращает внимание, что искусственное кровообращение (ИК) использовалось у 86,5% пациентов I группы и у всех больных (100%) в II группе. Время аноксии миокарда и длительность ИК во II группе были достоверно больше ($p < 0,05$).

Все пациенты были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем больным I группы выполнялась коронарошунтография. Операции АКШ проводились по стандартной методике, принятой в нашем центре в условиях ИК и фармако-холодовой (ФХКП) или кровяной изотермической (ККП) кардиоплегии.

Анализ полученных данных проводился по 310 параметрам с учетом исходного состояния больных, особенностей операции и отдаленного послеоперационного периода. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA v. 10.0., стандартных алгоритмов вариационной статистики для малого неравного числа наблюдений. Для оценки влияния различных факторов проводился однофакторный корреляционный анализ, корреляция оценивалась как незначительная при значениях коэффициента $r < 0,33$, умеренная при $0,33 < r < 0,66$ и выраженная при $r > 0,66$. Для многофакторного анализа применялся метод линейного дискриминантного анализа Фишера.

Табл. 1. Характеристика групп больных в зависимости от вида и количества графтов

Клинический признак	I группа (n = 163)	II группа (n = 92)
1 шунт	19 (11,7%)	0
2 шунта	51 (31%)*	8 (8,7%)*
3 шунта	61 (37,4%)	39 (42,4%)
4 шунта	25 (15,3%)*	30 (32,6%)*
5 шунтов	7 (4,3%)*	15 (16,3%)*
Индекс реваскуляризации	$2,7 \pm 1,3$ *	$3,6 \pm 1,2$ *
ЛВГА	123 (75,5%)*	89 (96,7%)*
Лучевая артерия	62 (38%)*	58 (63%)*
Венозный графт	123 (75,5%)*	89 (96,8%)*
Секвенциальный шунт	14 (8,6%)	4 (4,3%)
«Y»-образный шунт	1 (0,6%)*	4 (4,3%)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Табл. 2. Характеристика особенностей интраоперационного периода

Признак	I группа (n = 163)	II группа (n = 92)	
Продолжительность операции, мин	$235 \pm 65,2$	$265 \pm 57,6$	
Использование ИК	141 (86,5%)	92 (100%)	
Длительность ИК, мин	$86,2 \pm 47,2$ *	$107,6 \pm 34,7$ *	
Время пережатия аорты (аноксии), мин	$51,3 \pm 28,3$ *	$63,2 \pm 21,3$ *	
Вариант кардиоплегии	ККП	57 (34,9%)	40 (43,5%)
	ФХКП	84 (51,5%)	51 (55,4%)

Примечание: * – $p < 0,05$.

Результаты

Первым этапом исследования явилось выявление факторов риска развития рецидива стенокардии посредством применения корреляционного и дискриминантного анализа, вторым этапом – создание системы прогнозирования рецидива стенокардии.

Факторы риска развития рецидива стенокардии. Результаты корреляционного анализа

Оценка различных факторов и их вклада в развитие рецидива стенокардии в I группе больных с использованием корреляционного анализа представлена в таблице 3. Анализировались исходные (пациент – ассоциированные), интраоперационные и факторы раннего послеоперационного периода.

Выявлено, что пациент – ассоциированные факторы, такие как избыточная масса тела, длительность заболевания, оперативное вмешательство на фоне ОКС, количество пораженных артерий умеренно ($r = 0,3 \div 0,6$) коррелировали с рецидивом стенокардии. Корреляция на уровне выраженной ($r > 0,6$) наблюдалась у следующих факторов: курение, количество ИМ в анамнезе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, отсутствие терапии статинами, генерализованный атеросклероз. Из операционных факторов следует выделить: количество использованных

Табл. 3. Результаты корреляционного анализа факторов риска развития рецидива стенокардии

Исследуемый фактор	Коэффициент корреляции, r	
Дооперационные факторы	Возраст	0,09
	Пол	0,02
	Длительность заболевания	-0,53*
	Временной интервал рецидива стенокардии	0,88*
	Курение	0,78*
	Избыточная масса тела	0,34
	Количество инфарктов миокарда (ИМ) в анамнезе	0,81*
	Острый коронарный синдром (ОКС)	0,56
	Гиперхолестеринемия	0,89*
	Терапия статинами	-0,78*
	Сахарный диабет	0,62*
	Генерализованный атеросклероз	-0,95*
	Варикозная болезнь вен н/конечностей	-0,23
	Фракция выброса	0,05
Количество пораженных коронарных артерий	0,47*	
Факторы операционного и раннего послеоперационного периодов	Длительность ИК	-0,19
	Длительность аноксии	-0,13
	Хирург-ассоциированный фактор	0,39
	Количество графтов	0,48*
	Вид кардиоopleгии	0,2
	Неиспользованная ЛВГА	0,21
	Использование аутоартериального графта	0,17
	Использование аутовенозного графта	0,23
	Не шунтированная ПМЖА	0,12
	Малый диаметр коронарных артерий	0,2
	Секвенциальное шунтирование	0,09
	Эндартерэктомия	0,19
	Неполная реваскуляризация	0,22
	Рестернотомия	0,05
	Периоперационный ИМ	0,45*
Развитие синдрома малого выброса (СМВ)	0,47*	
Посткардиотомный синдром	0,08	
Длительность инотропной поддержки	0,17	

Примечание: * – $p < 0,05$.

графтов, периоперационный ИМ и развитие СМВ. У этих факторов коэффициент корреляции находился на уровне умеренного. Связь хирург-ассоциированного фактора на возобновление стенокардии имела корреляцию на уровне умеренной, но была статистически недостоверной ($p < 0,05$).

Результаты дискриминантного анализа Фишера

Линейный дискриминантный анализ Фишера позволил по заданному набору признаков составить линейную (дискриминантную) функцию:

$$f(x_1, \dots, x_m) = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_m \times x_m.$$

По этим значениям обеспечивается максимальное различие по наличию рецидива стенокардии, где a является константой, и b_1, \dots, b_m являются коэффициентами регрессии, x_1, \dots, x_m - факторы, влияние, которых исследуется в задаче. Был выбран пошаговый анализ с включением, где модель дискриминации строится по этапам. На каждом шаге анализируются все признаки, которые вносят наибольший вклад в различие между группами. Эта переменная включается в модель на данном этапе, после чего происходит переход к следующему шагу. На первом этапе исследования проводили отдельное сравнение дискриминантных функций по дооперационным и операционным факторам. Учитывая взаимосвязь вышеперечисленных факторов, на втором этапе статистической обработки они были объединены и исследованы. Были построены две отдельные дискриминантные функции: по дооперационным и операционным факторам.

I. Оценка дооперационных факторов.

В таблице 4 приведены факторы, упорядоченные по их вкладу при построении дискриминантной функции и их статистическая значимость. Значение статистики F для переменной отражает её статистическую значимость в группах.

Табл. 4. Результаты дискриминантного анализа по дооперационным факторам

Фактор	Значение статистики F	p-значение
Терапия статинами	189,8176	0,000000
Интервал РС ¹	21,7707	0,000005
Количество пораженных коронарных артерий (КА)	9,0967	0,002831
Индекс массы тела (ИМТ) ²	4,0088	0,046370
Облитерирующий атеросклероз сосудов н/конечностей	3,1069	0,079211
Сахарный диабет (СД)	3,0394	0,082524
Варикозная болезнь вен н/конечностей	1,9447	0,164427
Пол	1,0777	0,300233

Примечание: ¹ – временной интервал возникновения рецидива стенокардии; ² – индекс массы тела.

Из таблицы 4 следует, что при делении пациентов методом дискриминантного анализа на две группы с рецидивом стенокардии и без рецидива по дооперационным факторам наибольший вклад внесли: терапия статинами, временной промежуток возникновения рецидива стенокардии, количество пораженных коронарных артерий, ИМТ. Вклад остальных факторов статистически не значим.

II. Оценка операционных факторов.

При анализе операционных факторов было установлено, что статистически незначимый вклад внесли только два фактора: использование ЛВГА и периоперационный ИМ. Вклад остальных факторов оказался статистически

Табл. 5. Результаты дискриминантного анализа по операционным факторам

Фактор	Значение статистики F	p-значение
Вид кардиоплегии	74,42184	0,000000
Хирург – ассоциированный фактор	12,35523	0,000524
Неполная реваскуляризация	8,68700	0,003517
Нешунтированная ПМЖА ¹	7,93441	0,005249
Развитие СМВ ²	4,02914	0,045828
Количество графтов	24,58386	0,000001
Время аноксии	17,60102	0,000038
Малый диаметр артерий	5,30034	0,022167
Секвенциальное шунтирование	5,06158	0,025357
Периоперационный ИМ	2,22748	0,136872
Использование ЛВГА	1,22540	0,269398

Примечание: ¹ – отсутствие реваскуляризации в бассейне ПМЖА при наличии показаний для ее шунтирования (диффузный характер ее поражения; малый диаметр; интрамиокардиальный ход; и т.п.;

² – синдром малого сердечного выброса.

значим, и в таблице 5 значимость вклада расположена в порядке убывания.

III. Результаты сочетанного анализа дооперационных и операционных факторов.

Табл. 6. Результаты дискриминантного анализа по объединенным факторам

Фактор	Значение F статистики	p-значение
Терапия статинами	87,55125	0,000000
Вид кардиоплегии	17,85817	0,000034
Хирург-ассоциированный фактор	3,13183	0,078091
Неполная реваскуляризация	7,30562	0,007382
ИМТ	7,14139	0,008067
Периоперационный ИМ	3,68983	0,055971
Количество графтов	11,31706	0,000898
Время аноксии	6,92675	0,009061
Малый диаметр коронарных артерий	2,88234	0,090897
Нешунтированная ПМЖА	1,39173	0,239321
Облитерирующий атеросклероз сосудов н/конечностей	3,70128	0,055594
Посткардиотомный синдром	2,76914	0,097448
Развитие СМВ	4,95169	0,027028
Варикозная болезнь вен н/конечностей	1,88944	0,170591
Секвенциальное шунтирование	2,06011	0,152546
Длительность инотропной поддержки	2,35991	0,125852
Курение	1,41911	0,234767
СД	1,46881	0,226766
Гиперхолестеринемия	1,26612	0,261659
Использование ЛВГА	1,12734	0,289448

Из представленных данных видно, что при делении на две группы (с рецидивом стенокардии и без) методом дискриминантного анализа по объединенным факторам, наибольший вклад в прогноз вносят: терапия статинами, вид кардиоплегии, неполная реваску-

ляризация миокарда, ИМТ, количество графтов, время аноксии, развитие СМВ.

Обсуждение

Выявление предикторов рецидива стенокардии подтвердило влияние таких пациент-ассоциированных факторов как: длительность заболевания, курение, количество перенесенных ИМ, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, нарушение углеводного обмена, поражение других сосудистых бассейнов, отсутствие терапии статинами, количество пораженных коронарных артерий, степень стеноза в коронарных артериях, наличие стенозов дистальнее анастомоза. Из операционных факторов следует выделить: количество кондуитов, технические ошибки – неполную реваскуляризацию, вид кардиоплегии, периоперационный ИМ, развитие СМВ, длительность аноксии. Такие операционные факторы как: малый диаметр коронарных артерий, не шунтированная ПМЖА (при наличии показаний для ее реваскуляризации), секвенциальное шунтирование, хирург – ассоциированный (персонализированный) фактор не нашли подтверждения статистически значимой связи с рецидивом стенокардии. Вероятно, это связано с небольшой выборкой пациентов, включенных в наше исследование и особенностями методов статистической обработки.

Более достоверным нами рассматривался многофакторный дискриминантный анализ. На его основе была построена модель системы прогнозирования рецидива стенокардии у больных, перенесших АКШ. Преимуществами системы являются: отсутствие громоздкости, относительная простота подсчета и интерпретация полученного результата. Отметим, что в широко используемых, в настоящее время шкалах (например, EUROSCORE) расчет основан на применении сложных математических действий, таких как возведение в степень, логарифмы и т.п. В нашей же системе выполняются простые арифметические действия, что делает ее более практически применимой. Обращаем внимание, что основные параметры, используемые в системе прогнозирования не являются унифицированными для большинства кардиохирургических клиник. Несмотря на включение большинства исследуемых больных в нашу модель (92%), мы не пренебрегали предикторами рецидива стенокардии, не вошедшими в нашу систему. Описанные в литературе факторы, например такие как: хирург-ассоциированный фактор, малый диаметр коронарных артерий, эндартерэктомия и т. п. [2; 3; 4; 6; 7; 8], на наш взгляд естественным образом влияют на непосредственный и отдаленный результат коронарной реваскуляризации, однако их степень и значимость невысокая.

Всесторонний анализ состояния пациентов, перенесших АКШ и имеющих возврат стенокардии, а также статистическая обработка результатов с использованием методов математического моделиро-

вания, позволила нам создать систему прогнозирования с возможностью ее применения в клинической практике.

Выводы

1. Наиболее значимыми предикторами рецидива стенокардии являются: неадекватная терапия статинами, индекс массы тела, количество использованных графтов, неполная реваскуляризация миокарда, вид кардиоплегии, развитие СМВ, время аноксии.
2. Проведенное исследование продемонстрировало влияние на вероятность рецидива стенокардии таких предикторов как хирург-ассоциированного, малого диаметра коронарных артерий, а также материала аорто-коронарного кондуита.
3. Улучшение непосредственного результата АКШ связано с полнотой реваскуляризации миокарда и уменьшении времени ишемии, а отдаленного со снижением массы тела пациента и адекватной терапией статинами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия, Л.А., Гудкова, Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН; 2015. [Bokeriya, L.A., Gudkova, R.G. Serdechno-sosudistaya hirurgiya – 2014. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NCSSKH im A.N. Bakuleva RAMN; 2015].
2. Бокерия, Л.А., Сигаев, И.Ю., Морчадзе, Б.Д. Непосредственные результаты повторных операций реваскуляризации миокарда у больных ИБС с рецидивом стенокардии после операции АКШ. //Анналы хирургии. 2011; № 3. – С. 64–66. [Bokeriya, L.A., Sigaev, I.YU., Morchadze, B.D. Neposredstvennye rezultaty povtornyh operacij revaskulyarizacii miokarda u bol'nyh IBS s recidivom stenokardii posle operacii AKSH. //Annaly hirurgii. 2011; № 3. – S. 64–66].
3. Жбанов, И.В. Состояние коронарного русла при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования. / Жбанов И.В. и др. // Кардиология. 2002. – № 9. – С. 17–21. [ZHbanov, I.V. Sostoyanie koronarnogo rusla pri recidive stenokardii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. / ZHbanov I.V. i dr. // Kardiologiya. 2002. – № 9. – S. 17–21].
4. Казарян, А.В., Сигаев, И.Ю., Морчадзе, Б.Д., Пилипенко, И.В. Повторное коронарное шунтирование через 19 лет после первичной операции аортокоронарного шунтирования. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; № 4. – С. 236–240. [Kazaryan, A.V., Sigaev, I.YU., Morchadze, B.D., Piliipenko, I.V. Povtorno koronarnoe shuntirovanie cherez 19 let posle pervichnoj operacii aortokoronarnogo shuntirovaniya. // Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2016; № 4. – S. 236–240].
5. Athanasiou, T., Saso, S., Rao, C. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition—which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2011/ Vol. 40. – P. 208–220.
6. Christenson, J.T., Schmuziger, M., Simonet, F. Reoperative coronary artery bypass procedures: risk factors for early mortality and late survival. // Eur. J. Cardiothorac Surg. 1997. – Vol. 1. – P. 129–133.
7. Guo-Wei He., D.A. Cooley. Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery // Springer; 2nd edition, 2006. 356 p.
8. Ebrahimi, R., Bakaeen, F.G., Uberoi, A. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency // Ann. Thorac Surg. 2014. – Vol. 97. – P. 15–21.
9. Khot, U.N., Friedman, D.T., Pettersson, G. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. // Circulation. 2004. Vol. 109. – P. 2086–2091.
10. Loop, F.D. A 20-year experience in coronary artery reoperation // Eur. Heart J. 1989. – Vol. 10 (Suppl H). – P. 78–84.
11. Loop, F.D. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients / F.D. Loop // Ann. Surg. 1990. – Vol. 212. – P. 378–386.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Зыков А.В.* , Попов Л.В., Гудымович В.Г.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.126.423-007.2-089-06

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.83.15.003

Резюме. В статье представлен анализ историй болезни 73 пациентов с выраженной митральной недостаточностью. Проведена оценка факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода. Создана шкала, которая позволяет оценить недостаточность кровообращения у пациентов с выраженной митральной регургитацией перед выполнением оперативного вмешательства.

Ключевые слова: прогнозирование рисков, хроническая сердечная недостаточность, митральная недостаточность.

Актуальность проблемы лечения пациентов с митральной недостаточностью (МН) заключается в достоверной оценке тяжести порока и определении выраженности процессов ремоделирования миокарда [4]. У большинства пациентов с митральной регургитацией (МР) порок длительно остается компенсированным без выраженных клинических проявлений [1]. Однако на фоне прогрессирующего характера заболевания, наличия постоянного патологического стимула, в виде хронической перегрузки объемом, порок приводит к формированию прогрессирующей миокардиальной дисфункции [2; 6]. При этом эффективность оперативного вмешательства становится весьма ограниченной и ставится под сомнение, в силу необратимых изменений внутренних органов [9].

Скрытое течение МН затрудняет определение показаний к оперативному лечению, а оптимальный срок проведения операции у пациентов с выраженной хронической МР до сих пор продолжает обсуждаться [5; 8]. Однако все больше авторов склоняются к предложенной концепции раннего хирургического вмешательства у больных с бессимптомным течением хронической МН [2].

В настоящее время существует потребность комплексного диагностического подхода – использование совокупности клинических, инструментальных (в первую очередь ЭхоКГ показателей), а также ряда лабораторных маркеров в оценке исходного состояния и прогнозирования предоперационных рисков развития возможных интра- и послеоперационных осложнений [3; 10], что и послужило основанием для выполнения данной работы.

OPPORTUNITY PREOPERATIVE PROGNOSIS OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE MITRAL REGURGITATION

Zykov A.V.* , Popov L.V., Gudymovich V.G.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The article analyzes the case histories of 73 patients with severe mitral regurgitation. An assessment of the factors influencing the course of the early postoperative period was made. A scale has been created that makes it possible to assess circulatory insufficiency in patients with severe mitral regurgitation before performing surgical intervention.

Keywords: risk prediction, chronic heart failure, mitral regurgitation.

Материал и методы

Проанализированы особенности клинической картины, а также инструментальные и лабораторные исследования 73 пациентов с выраженной МН. Из них мужчин было 44 (60%), женщин – 29 (40%). Общая клиническая характеристика больных представлена таблице 1.

Критериями исключения из исследования были наличие сочетанных пороков сердца и митральной недостаточностью ишемического генеза.

Всем пациентам была выполнена коррекция порока митрального клапана (МК) с использованием ряда методик: реконструкция МК, протезирование МК с использованием биологического, механического и механического полнопроточного протезов. Оперативное вмешательство осуществляли в условиях общей многокомпонентной анестезии из стандартных оперативных доступов.

Перед операцией всем пациентам выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по общепринятой методике. Выраженность МН оценивалась с помощью минимальной части сходящегося потока (Vena Contracta) и фракции регургитации (ФР).

Показатель фракции выброса (ФВ) у пациентов с выраженной МН не является объективным в связи с наличием несостоятельности замыкательной функции МК. Был использован расчет ФВ с использованием прямого ударного объема. В результате полученная величина была условно названа «эффективная» ФВ (ЭФВ).

Статистический анализ результатов

Количественные переменные описывали следующими статистиками: количеством пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от

* e-mail: nmhc@mail.ru

Табл. 1. Клиническая характеристика больных

Характеристики	Кол-во пациентов (абс.,%)
Количество пациентов	73 (100%)
Мужчины	44 (60%)
Женщины	29 (40%)
Возраст	
до 51 года	18 (25%)
от 52 лет до 63 лет	35 (48%)
от 64 до 72 лет	20 (27%)
более 73 лет	0
Этиология порока	
Миксоматозная дегенерация	45 (61%)
Ревматизм	18 (25%)
Инфекционный эндокардит	10 (14%)
Длительность заболевания, лет	4,0±2,5
Стадия ХСН по В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско	
НК 1	34 (47%)
НК 2 А	39 (53%)
Функциональный классы по NYHA	
ФК I	15 (20%)
ФК II	48 (66%)
ФК III	10 (14%)
ФК IV	0
Фибрилляция предсердий	26 (36%)
Сопутствующая патология	
Артериальная гипертензия	52 (71%)
ХОБЛ	8 (11%)
Ожирение	
Нормальная масса тела	46 (63%)
1 степень	19 (26%)
2 степень	5 (7%)
3 степень	3 (4%)

среднего арифметического значения (δ), 25-ым и 75-ым перцентильями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При оценке полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Вилкоксона. Качество модели оценивалось с использованием ROC-анализа чувствительности и специфичности.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Была разработана шкала ОПрОС-МН (оценка прогноза и оценка состояния больных с митральной

Табл. 2. Шкала для оценки исходного состояния и прогнозирования раннего послеоперационного периода (ОПрОС-МН)

Критерий	Баллы
Фибрилляция предсердий	
Да	1
Нет	0
Артериальная гипертензия	
Да	1
Нет	0
Ожирение	
Нормальная масса тела	0
1 степень	1
2 степень	2
3 степень	3
Объем левого предсердия (мл)	
до 65	0
от 66 до 100	1
от 101 до 150	2
от 151 до 200	3
более 201	4
Фракция регургитации (%)	
от 20 до 30	1
от 31 до 40	2
от 41 до 50	3
от 51 до 60	4
более 61	5
Систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	
менее 30	0
от 31 до 40	1
от 41 до 50	2
от 51 до 60	3
от 61 до 70	4
от 71 и более	5
«Эффективная» фракция выброса (%)	
более 51	1
от 41 до 50	2
от 31 до 40	3
менее 30	4
Сердечный индекс (л/мин. × м²)	
больше 2,6	0
от 2,0 до 2,5	1
меньше 2,0	2

недостаточностью), включающая 8 критериев (общеклинические и ЭхоКГ параметры), каждый из которых претерпел градацию с присвоением определенного количества баллов (минимально возможное количество баллов составило 2, максимальное – 25). Суммарное линейное значение шкалы было дополнительно разделено на группы в зависимости от количества набранных баллов. В результате были сформированы три группы с минимальным и максимальным количеством баллов в каждой: первая группа: 2–11 баллов; вторая группа: 12–15 баллов; третья группа: 16–25 баллов (Табл. 2).

Табл. 3. Распределение в группах по видам оперативных вмешательств

Вид оперативного вмешательства	1 группа	2 группа	3 группа
	(n = 29)	(n = 36)	(n = 8)
МедИнж 2 (n = 30)	8	19	3
МедИнж СТ (n = 13)	5	8	–
БиоЛАБ (n = 11)	0	6	5
Пластика митрального клапана (n = 19)	16	3	0

Первую группу составили 29 (40%) больных; вторую и третью – 36 (49%) и 8 (11%), соответственно. Всем пациентам выполнены различные виды оперативного вмешательства (Табл. 3).

Анализ раннего послеоперационного периода включал в себя: реанимационный койко-день, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), объем инотропной и вазопрессорной поддержки (Табл. 4).

Объем инотропной и вазопрессорной поддержки во 2-й и, в большей степени, в 3-ей группе были достоверно выше ($p < 0,05$), что подтвердило исходную степень недостаточности кровообращения (НК) и выраженность декомпенсации СН в послеоперационном периоде.

На 5–8 сутки всем пациентам выполняли ЭхоКГ. Среди параметров, которые свидетельствовали об эффективности оперативного лечения, достоверно изменились ($p < 0,05$): объем левого предсердия, конечно-диастолический объем, ударный объем, а так же показатели сердечного индекса, «эффективной» фракции выброса, систолического давления в легочной артерии (Табл. 5).

Табл. 4. Основные послеоперационные показатели

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	$p(<0,05)$
к/д в реанимации (сут.)	2,4±1,1	2,8±1,1	4,5±1,6	p_{1-3}, p_{2-3}
Длительность ИВЛ(мин.)	494,5±80,6	562,2±90,7	673,8±104,0	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$
Допмин (мкг/кг/мин.)	4,0±0,6	4,03±0,9	4,6±0,7	NS
Адреналин (мкг/кг/мин.)	0,02±0,01	0,03±0,02	0,04±0,02	NS
Норадреналин (мкг/кг/мин.)	0,007±0,02	0,02±0,06	0,07±0,09	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$
Повторная ИВЛ (%)	7	17	38	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$

Табл. 5. Динамика ЭхоКГ показателей

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	д/о	п/о	д/о	п/о	д/о	п/о
ЛП (мл)	116,4±41,4	97,5±31,4	179,3±57,9	143,8±42,5	207,9±121,7	163,8±96,9
КДО (мл)	155±23,3	126±27,4	180,7±47,2	146,3±6,2	183,1±47,1	129,8±37,2
УО (мл)	110,3±18,8	78,6±21,0	118,7±31,0	88,3±25,5	49,8±11,8	77,5±29,6
СИ (л/мин.×м ²)	2,8±0,48	3,3±0,92	2,4±0,53	3,4±0,93	1,9±0,52	2,95±1,04
ФВ (%)	46,1±6,1	63,6±6,3	34,9±6,6	60,1±9,8	26,8±5,4	58,1±8,4
СДЛА (мм рт.ст.)	34,5±8,7	31,0±4,8	43,1±10,9	32,2±9,1	74,4±13,2	38,7±8,7

Во всех группах выявлен ряд осложнений: в первой группе отмечены нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий – у 1 (3%) пациента, делирий – у 1 (3%) пациента, одному больному (3%) выполнена рестернотомия в связи с кровотечением в раннем послеоперационном периоде. Во второй группе декомпенсация ХСН возникла в 4 случаях (8%), у 5 пациентов (14%) зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий, у 7 (19%) больных диагностирован делирий, 2-м больным выполнена реторакотомия в связи с кровотечением.

В третьей группе выявлено наибольшее число осложнений 38%. Наиболее частыми осложнениями из них были: декомпенсация хронической сердечной недостаточности – 25,5% и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – 12,5%.

Обсуждение

В современной клинической практике прогноз остается важной составляющей лечебного процесса. Расчет и оценка рисков улучшает результаты хирургического лечения в раннем и отдаленном послеоперационном периодах [7]. Оптимальная лечебная тактика и оценка эффективности хирургического лечения обуславливает необходимость использовать разнообразные валидированные шкалы. Также необходимо учитывать ряд предикторов госпитальной летальности, таких как высокий функциональный класс сердечной недостаточности, длительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты, наличие почечной недостаточности. При этом минимизация выше перечисленных предикторов, использование концепции обсуждения пациентов мультидисциплинарной командой – Heart Team и раннее выполнение хирургического вмешательства позволяет избежать большинства ранних послеоперационных осложнений [11; 12].

Скрытое течение МН в ряде случаев препятствует своевременной хирургической коррекции МН. Наиболее правильным решением данной проблемы является ранняя комплексная диагностика, включающая в себя общеклинические, лабораторные и инструментальные методы.

Сочетание физикальной оценки больных, применение тестов и шкал, косвенно определяющих выраженность патологического процесса, диагностика сопутствующих состояний и внедрения передовых технологий

в эхокардиографии дают возможность осуществлять дооперационный, интраоперационный и послеоперационный мониторинг, повышая качество проводимого лечения.

Заключение

Таким образом, разработанная шкала оценки исходного состояния и прогнозирования раннего послеоперационного периода у пациентов с выраженной митральной недостаточностью (ОПРСОС-МН), позволяет оценить исходное состояние каждого пациента. На основании шкалы возможен отбор больных с МН, определение показаний, вида и объема оперативного лечения, а также прогнозирование длительности лечения в условиях реанимационного отделения и объема медикаментозной поддержки в раннем послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия, Л.А. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца // М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2009. – 356 с. [Bokeriya, L.A. Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klapannyh porokov serdca // M.: Izd-vo NCSSKH A. N. Bakuleva RAMN. – 2009. – 356 s].
2. Марченко, С.П., Наумов, А.Б., Трашков, А.П., Яловец, А.А. Роль апноптоза в прогрессировании сердечной недостаточности: современные возможности коррекции в кардиохирургической практике // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 65–74. [Marchenko, S.P., Naumov, A.B., Trashkov, A.P., Yalovec A.A. Rol' apnoptoz v progressirovanii serdechnoj nedostatochnosti: sovremennye vozmozhnosti korrekcii v kardiohirurgicheskoy praktike // Pediatr. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 65–74].
3. Шевченко, Ю.Л. Прогнозирование послеоперационных осложнений в плановой хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2003. – №10. – С. 6–14. [Shevchenko, Y. L. Prediction of postoperative complications in elective surgery // Surgical. Magazine N.I. Pirogov. – 2003. – №. 10. – P. 6–14].
4. Шевченко, Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии // М. – «Династия». – 2015. – 448 с. [Shevchenko, Yu. L. Surgical treatment of infectious endocarditis and the basics of purulent-septic cardiac surgery // M. – "Dynasty". – 2015. – 448 p].
5. Coutinho, G.F., Branco, C., Antunes, M.J. Long-term results of mitral valve surgery for degenerative anterior leaflet or bileaflet prolapse: analysis of negative factors for repair, early and late failures, and survival // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 66–74.
6. Enriquez-Sarano, M., Michelena, H.I. Mitral Regurgitation in the 21st Century // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2017. – Vol. 60, № 3. – P. 1–17.
7. Jokinen, J.J., Hippeläinen, M.J., Pitkänen, O.A., Hartikainen, E.A. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 451–458.
8. Kang, D.H., Kim, J.H., Rim, J.H., Kim, M.J. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 797–804.
9. Rosenhek, R., Rader, F., Klaar, U., Gabriel, H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2238–2244.
10. Tramasso, M., Pozzoli, A., Buzzatti, N. Assessing operative risk and benefit in elderly patients with heart valve disease // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 36. – P. 2788–2791.
11. Vincent, C., Azin, A. Perioperative Deaths After Mitral Valve Operations May Be Overestimated by Contemporary Risk Models // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. – 98. – P. 605–610.
12. Wang, T.K., Harnos, S., Gamble, G.D., Ramanathan T., Ruygrok P.N. Performance of contemporary surgical risk scores for mitral valve surgery // J. Card. Surg. – 2017. – Vol. 32. – №3. – P. 172–176.

ПОВТОРНОЕ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ. РИСКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Гребенник В.К.*, Кучеренко В.С., Фань Х., Гордеев М.Л.

Национальный Медицинский Исследовательский Центр
им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

УДК: 616.132-089.819.843/193.4.002.6 (063)

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.85.15.004

Резюме. Результаты операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) показывают ее высокую клиническую эффективность, однако со временем увеличивается категория пациентов с возвратом клиники стенокардии. На современном этапе развития фармакологии и эндоваскулярных технологий повторное коронарное шунтирование (реАКШ) остаётся одним из методов лечения рецидива стенокардии у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда. Безусловно, существует часть пациентов, которые могут эффективно лечиться только посредством оперативного лечения. Доступность кардиохирургической помощи населению, объем выполняемых операций АКШ в клиниках способствуют накоплению хирургического опыта. Однако количество операций реАКШ в нашей стране до сих пор является малочисленным. Связано это с исходно более тяжелым контингентом больных, отсутствием опыта проведения подобных операций, более высоким хирургическим риском и неудовлетворительными показателями летальности. Вопросы выбора хирургической тактики, снижения рисков повторной операции и улучшения результатов остаются до сих пор актуальными.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, повторное аортокоронарное шунтирование, хирургическая тактика, риск.

Более полувека в клинической практике широко используется операция АКШ. Несмотря на высокую непосредственную клиническую эффективность в отдаленном периоде появляется и со временем увеличивается часть пациентов с возвратом клиники стенокардии. По данным разных авторов непосредственная эффективность АКШ составляет 95–89%. Через год 93–82% пациентов не отмечают клиники стенокардии, через 5 лет – 80–70%, а через 10 лет – 65–51% пациентов [2; 10; 15]. На разных сроках после коронарного шунтирования рецидив стенокардии может быть обусловлен множеством причин, среди которых: исходно неполная реваскуляризация миокарда, прогрессирование атеросклероза в шунтированных, нереваскуляризованных артериях и графтах, технические ошибки при выполнении АКШ, интимальная гиперплазия венозных шунтов [3; 4; 5].

В зарубежных руководствах выработаны общие показания для операции повторного АКШ и, тем не менее, в каждом конкретном случае предполагается индивидуальный подход с принятием решения «cardiac team». По данным разных исследований необходимость в реоперации присутствует у 5–7% больных через 5 лет, у 11–15% через 10 лет и у 20–25% спустя 12 лет после АКШ [8; 13]. В ведущих кардиохирургических центрах Европы, США, Японии операции повторного АКШ составляют 2,6–14,0% от общего числа операций [4; 7; 12]. В российских клиниках количество операций реАКШ исчисляется десятками [1].

REDO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT.
RISK AND RESULTS

Grebennik V.K.*, Kucherenko V.S., Fany H., Gordeev M.L.

Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The results of CABG surgery show its high clinical efficacy, but the number of patients with return of the angina clinic has been increasing since time. Currently, despite the development of pharmacology and endovascular technology, redoGABG remains one of the methods of treatment of recurrent angina in patients who underwent myocardial revascularization. Of course, there are a number of patients who can be effectively treated only by repeated myocardial revascularization. The availability of cardiosurgical assistance to the population, the large volume of CABG operations performed in clinics, contributes to the accumulation of surgical experience. However, the number of reCABG procedures in our country is still measured in tens. This is due to the initially heavier patients, the lack of experience in such operations, a priori higher surgical risk and unsatisfactory mortality rates. The results of aorto-coronary bypass surgery show its high kinetic efficacy, however, since time of the category of patients with the return of the clinic for angina pectoris increases. The choice of surgical tactics, reducing the risks of re-operation and improving the results are still relevant.

Keywords: coronary heart disease, redo coronary artery bypass, surgical tactics, risk.

В ведущей клинике США (г. Кливленд), имеющей наибольший опыт в выполнении повторных вмешательств (более 4500), приводятся данные двукратной, трехкратной, четырехкратной и даже пятикратной повторной реваскуляризации миокарда. У данной категории больных отмечено увеличение риска летального исхода с каждой последующей реваскуляризацией в 1,5 раза.

Повторное коронарное шунтирование является более сложной процедурой. Среди хирургических особенностей операции реАКШ следует выделить: доступ (срединная стернотомия, передне-боковая торакотомия, минидоступ), кардиолиз, выбор материала шунтов для повторной реваскуляризации, поиск и выделение «старых» графтов, возможная их замена или лигирование, защита миокарда, выбор места для формирования проксимальных и дистальных анастомозов, профилактика послеоперационного кровотечения [6; 10; 11; 13; 14]. В настоящее время отсутствует единый подход в отношении вышеперечисленных особенностей.

Особую проблему составляет развитие интраоперационного инфаркта (ИМ). Частота его возникновения находится в пределах 2,8–17% [3; 4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что чаще всего ИМ возникает как результат микроэмболии коронарного русла из атеросклеротически пораженных «старых» шунтов [3; 4; 5; 12; 13]. Послеоперационное кровотечение при повторном АКШ наблюдается в 2,4–5,3% случаев [4; 12]. Госпитальная

* e-mail: grebennik_vk@almazovcentre.ru

летальность по данным ряда авторов находится в пределах 3–14% [4; 6; 7]. Клиническая эффективность реАКШ сопоставима с первичным АКШ. Через год у 60–70% пациентов отсутствуют симптомы стенокардии (после первичной реваскуляризации у 80–90%). Через 5 лет после повторной операции практически у половины больных отмечается возврат стенокардии. 5-летняя выживаемость после реАКШ колеблется от 75% до 86%, против 80–91% после первичной реваскуляризации миокарда [7; 9; 12].

В настоящее время проблема выбора тактики и методов лечения рецидива стенокардии у больных после коронарного шунтирования до конца не изучена и требует дальнейшей разработки. Несмотря на современное развитие коронарной хирургии, до сих пор остаются актуальными вопросы выбора графтов, оптимальной защиты миокарда, профилактики интраоперационного ИМ, снижения риска повторных коронарных вмешательств и улучшения отдаленных результатов.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность операции повторного коронарного шунтирования у больных, выявить ее особенности и снизить риск хирургического лечения.

Материалы и методы

В период с 2000 года по 2017 год в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург) были оперированы 92 пациента по поводу рецидива стенокардии после АКШ. Большинству больных выполнялось изолированное повторное АКШ. Части пациентов реваскуляризация выполнялась в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка (ЛЖ), коррекцией клапанной патологии или вмешательством на брахиоцефальных артериях. Из 92 больных в исследование было включено 64 пациента, которым выполнялось изолированное реАКШ. 60 (93%) пациентов были мужчины, средний возраст которых составил $53,0 \pm 8,3$ лет (от 43 лет до 71 года). Временной интервал от АКШ до рецидива стенокардии составил $53,9 \pm 45,7$ месяца. Практически все больные перед повторной реваскуляризацией миокарда имели высокий функциональный класс стенокардии (Табл. 1).

Табл. 1. Клиническое проявление основного заболевания

Клинический признак	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)
Стенокардия I–II функционального класса ¹	2 (3,1%)
Стенокардия III–IV функционального класса	62 (96,9%)
ИМ ² до повторной реваскуляризации	49 (76,5%)
СН I–II ФК ³	60 (93,8%)
СН III–IV ФК	4 (6,2%)
Интервал АКШ – повторная реваскуляризация, (мес)	$85,8 \pm 62,9$

Примечание: ¹ – CCS – канадская ассоциация кардиологов;

² – ИМ – инфаркт миокарда, перенесенный после первичного АКШ;

³ – ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности кровообращения по NYHA.

У большинства больных были выявлены и подтверждены факторы риска рецидива стенокардии: гиперхолестеринемия 49 (76,6%), артериальная гипертензия 60 (93,7%), избыточная масса тела 29 (45,3%), табакокурение 35 (54,7%), атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов 32 (50%). Обследование пациентов перед оперативным вмешательством проводилось по принятому в нашем центре стандартному протоколу. По данным ЭКГ исследования у 52 (81%) больных имелся синусовый ритм, у 12 (19%) – фибрилляция предсердия. У 47 (73%) пациентов отмечались (очаговые) рубцовые изменения миокарда.

Табл. 2. Ангиографическая характеристика поражения коронарных артерий

Ангиографический признак	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)
Ствол ЛКА	8 (12,5%)
ПМЖА	54 (84,4%)
ДА	20 (31,3%)
МВ-ОА	24 (37,5%)
ОА	23 (35,9%)
ПКА	42 (65,6%)

По данным коронарошунтографии у большинства пациентов наблюдался многососудистый характер поражения коронарных артерий.

Табл. 3. Ангиографическая характеристика поражения маммаро- и аорто-коронарных шунтов

Ангиографический признак	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)
МКШ ¹ (Использовано/Дисфункция (%))	25/24 (96%)
АВШ ² (Использовано/Дисфункция (%))	115/55 (47%)
Лучевая артерия (Использовано/Дисфункция (%))	18/9 (50%)
Секвенциальный шунт (Использовано/Дисфункция (%))	3/2 (66%)

Примечание: ¹ – МКШ-маммарокоронарный шунт; ² – АВШ-аутовенозный шунт.

При анализе шунтографии было выявлено, что практически у всех пациентов, у которых использовалась внутренняя грудная артерия, маммарокоронарный шунт был скомпрометирован (диссекция, экстравазальный стеноз, окклюзия и т.п.) и у половины больных, где применялись венозные и лучевые графты имелась их дисфункция.

Показания к выполнению реАКШ определялись в зависимости от исходного клинического состояния пациента, данных ЭХОКГ, коронаро-шунтографии и тяжести сопутствующей патологии. Все больные были оперированы в условиях эндотрахеального наркоза и центральной аналгезии. В качестве методов защиты миокарда использовались фармако-холодовая (ФХКП) или кровяная изотермическая кардиоплегия (ККП) с анте-ретроградным способом введения.

Особенности интраоперационного периода

Повторные операции имеют ряд особенностей: выбор материала графтов и их выделение; хирургический доступ (выполнение рестернотомии); кардиолиз, выбор метода защиты миокарда, поиск и выделение «старых» шунтов, подготовка места предполагаемых дистальных и проксимальных анастомозов, профилактика послеоперационного кровотечения. Анализировали протокол первичной операции АКШ на предмет материала шунтов и их количество; возможных анатомических особенностей коронарных артерий; использования ВГА и ее местоположения; наличия сшитого перикарда и характера заживления послеоперационной раны. В зависимости от использованных ранее кондуитов при реАКШ в качестве аутоартериальных графтов использовались левая и/или правая внутренняя грудная артерия, лучевая артерия, в качестве аутовенозного графта – большая подкожная вена. Для доступа выполнялась срединная рестернотомия «маятникообразным» стернотомом. При этом особое внимание уделяли глубине погружения лезвия и ощущению прохождения глубокого (нижнего) кортикального слоя грудины. Далее осуществляли мобилизацию тканей средостения, прилежащих к груди. Алгоритм последующих манипуляций заключался в выделении места канюляции, подключении АИКа, перфузии и далее в условиях параллельного кровообращения или остановленного сердца полное выделение всей поверхности сердца и графтов. Методика проведения ЭКК, ФХКП или ККП не отличалась от таковой при первичном коронарном шунтировании. При наличии функционирующего маммаро-коронарного шунта, его пережимали зажимом «Де-Бейки», затем вводили кардиоплегический раствор. Рутинно использовали ретроградный путь доставки раствора. В ходе кардиолиза «работающие» шунты выделяли с особой осторожностью, чтобы избежать их повреждения. Лигирование окклюзированных графтов не выполнялось. Методика формирования дистальных и проксимальных анастомозов была стандартной.

Ведение пациента в реанимационном и в дальнейшем общем отделении не отличалось от стандартного протокола АКШ.

Результаты

40 (62%) пациентам было выполнено реАКШ с использованием 1 или 2 графтов. ЛВГА применялась в качестве кондуита у 39 (60%) больных. Частота использования ЛВГА при реАКШ определялась ее применением при первичном шунтировании. У некоторых пациентов отказ от ЛВГА определялся вследствие недостаточности кровотока по ней, диссекции и т. п. Лучевая артерия применялась в качестве дополнительного кондуита у 9 больных (14,1%), венозные графты – у 48 (75%). Все шунты были линейными. Индекс реваскуляризации составил 2,3 и был обусловлен наличием у части больных функционирующих и не подвергавшихся замене «старых» графтов.

Продолжительность операции реАКШ зависела от этапов интраоперационного периода: длительности кардиолиза, ИК и гемостаза ввиду выраженного спаечного процесса. Практически у всех пациентов (n = 63, 98,4%) реАКШ проводилось в условиях ИК. В качестве методов защиты миокарда у 40 (62,5%) больных использовалась ККП и у 10 (15,6%) – ФХКП (Табл. 4).

Табл. 4. Характеристики особенностей интраоперационного периода

Признак	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)
Продолжительность операции, мин.	299,7±67,1
Использование ЭКК	63 (98,4%)
Операция на работающем сердце (off pump)	1 (1,6%)
Интервал времени стернотомия – начало ЭКК, мин.	98,5±28,0
Длительность ЭКК, мин.	116,2±39,7
Время пережатия аорты (аноксии), мин.	58,7±40,9
Температурный режим, °С	32,4±2,2
Вид кардиopleгии	ККП 40 (62,5%)
	ФХКП 10 (15,6%)
Параллельное кровообращение	13 (20,3%)

Обращают внимание результаты и анализ двух хирургических стратегий в отношении этапа кардиолиза (Табл. 5). Были проанализированы две методики кардиолиза: на параллельном ИК до пережатия аорты и на остановленном сердце после проведения кардиopleгии. Применение методики кардиолиза после кардиopleгии оказалось предпочтительным и было обусловлено меньшей продолжительностью операции и отсутствием осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Табл. 5. Сравнение методик кардиолиза

Показатель	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)	
	Кардиолиз до кардиopleгии (n = 38)	Кардиолиз после кардиopleгии (n = 25)
Общее время операции, мин.	281±74,1	235±54,7
Интраоперационный ИМ, кол-во (%)	3 (4,7%)	0
Летальность, кол-во (%)	2 (3,1%)	0
Рестернотомия по поводу послеоперационного кровотечения, кол-во (%)	2 (3,1%)	0

В послеоперационном периоде, несмотря на наличие исходно более высокого риска послеоперационного кровотечения, продолжительность дренирования, объем дренажных потерь и частота рестернотомии были сопоставимы с таковыми показателями при первичном АКШ. Большинство больных переводились из реанимационного отделения на первые сутки после операции.

Рассматривая осложнения послеоперационного периода мы отметили, что 25 (39,1%) пациентов имели потребность в катехоламинах, которая была связана с явлениями вазopleгии (Таб. 6). У 3 (4,7%) больных был

Табл. 6. Частота развития осложнений раннего послеоперационного периода

Осложнения	Исследуемая группа РеАКШ (n = 64)
Сердечно-сосудистая недостаточность ¹	25 (39,1%)
Периоперационный инфаркт миокарда ²	3 (4,7%)
Катехоламины в сочетании с ВАБКП	3 (4,7%)
Дыхательная недостаточность	1 (1,6%)
Полиорганная недостаточность	1 (1,6%)
Пневмоторакс	1 (1,6%)
Поверхностная инфекция послеоперационной раны	3 (4,7%)
Постперикардиотомный синдром	10 (15,6%)

Примечание: ¹ – у большинства пациентов преимущественно сосудистая недостаточность; ² – верифицировался на основании данных ЭКГ и положительного тропонинового теста.

диагностирован периоперационный ИМ, который потребовал терапии комбинацией катехоламинов в сочетании с механической поддержкой (ВАБКП). Хирургические осложнения со стороны послеоперационных ран наблюдались у 3 (4,7%) пациентов в виде поверхностной инфекции.

Госпитальная летальность у больных после реАКШ составила 3,1% (n = 2). Один пациент относился к категории крайне высокого риска. Был оперирован в экстренном порядке после неудавшейся коронарной ангиопластики на фоне текущего Q-инфаркта миокарда и умер от полиорганной недостаточности на 10-е сутки после операции. Второй пациент умер от прогрессирующей острой сердечно-сосудистой недостаточности на 3-и сутки после оперативного вмешательства на фоне текущего интраоперационного ИМ ЛЖ.

В целом, все больные на момент выписки из стационара не имели клиники стенокардии и ни одному из пациентов в госпитальном периоде не выполнялась повторная коронарная интервенция.

Обсуждение

Общеизвестно, что пациенты, подвергающиеся повторному коронарному шунтированию, имеют предикторы развития рецидива стенокардии и представляют категорию больных высокого хирургического риска. Повторная реваскуляризация имеет ряд хирургических особенностей и связанных с ними рисков [4; 7; 8; 9]. Прежде всего, это возможность возникновения неконтролируемого кровотечения при рестернотомии и интраоперационного ИМ, сопровождающегося острой сердечно-сосудистой недостаточностью [4; 12]. Наша хирургическая тактика заключалась в шунтировании целевых коронарных артерий и отказе от «профилактической» замены нормально функционирующих графтов. Однако существует и другая точка зрения: при наличии «старых» функционирующих графтов, вне зависимости от их состояния, выполняется их лигирование и решунтирование в данном бассейне [12]. Невысокая частота применения ЛВГА при повторном шунтировании объ-

ясняется ее использованием при первичной операции. В то же время лучевая артерия использовалась у больных в случае подтвержденной функциональной несостоятельности венозных шунтов при множественном шунтировании, а также при отсутствии аутовенозного материала. Продолжительность ИК и операции реАКШ, в целом, представляется закономерным ввиду выполнения дополнительных хирургических манипуляций: кардиолиза, поиска «старых» графтов, ранее сформированных анастомозов и целевых коронарных артерий. Эта особенность повторных вмешательств является общеизвестной [4; 11; 12]. Актуальным в практическом отношении считаем применение двух методик кардиолиза. Основное их различие заключалось в том, на каком этапе операции выполнялось выделение сердца из спаек (до кардиоплегии, либо после). Сопоставление результатов убедительно указывает на преимущество методики, когда выделение сердца из спаек происходило после пережатия аорты и проведения кардиоплегии. В этих случаях отмечена существенно меньшая частота возникновения ИМ, летальных исходов, а также рестернотомий по поводу послеоперационного кровотечения. Возможно, это объясняется меньшей частотой материальных эмболий коронарных артерий из «старых» графтов, имеющих атеросклеротическое поражение.

В доступной литературе отсутствуют сведения о различных вариантах кардиолиза. Есть указания о технических особенностях выполнения этого этапа [12]. Частота интраоперационных ИМ по различным данным составляет от 2,8 до 17% [9; 11], а в нашем исследовании она была 4,7%. Тем не менее, полученные результаты могут быть связаны с небольшим количеством пациентов для реАКШ, тяжестью их состояния на этапе подготовки к операции, а также особенностями хирургической техники.

Использование КТКП при повторном АКШ сопровождалось меньшей частотой возникновения ИМ, летальных исходов и длительности инотропной поддержки. Однако стоит обратить внимание на то, что до настоящего времени универсального метода кардиоплегии не существует и вопросы интраоперационной защиты миокарда дискуссионны [2; 4; 7].

По нашему опыту течение раннего послеоперационного периода у больных после первичного и повторного АКШ не имело принципиальных различий. Частота кровотечений и рестернотомий была сопоставима с первичным АКШ. Однако, в литературе имеются указания на более высокую частоту рестернотомий (от 2% до 7%) у больных с реАКШ [2; 4; 13].

Отсутствие медиастинита и повторного реостеосинтеза грудины, по-видимому, объясняется малочисленностью группы пациентов. Хотя по данным литературы нарушение заживления послеоперационной раны и медиастинит у больных с повторным коронарным вмешательством имеет место у 1,2–3,5% [2; 4; 11; 13].

Отсутствие клиники стенокардии на момент выписки демонстрируют высокую непосредственную кли-

ническую эффективность оперативного вмешательства. Госпитальная летальность составила 3,1% (2 больных). Оба летальных исхода не явились следствием тактических, хирургических или анестезиологических ошибок, а были обусловлены исходным тяжелым состоянием больных, имеющих крайне высокий хирургический риск. Принимая во внимание показатели российских и зарубежных кардиохирургических центров, где госпитальная летальность после повторных операции варьирует от 2,5% до 11,7%, наши показатели могут рассматриваться как приемлемые.

Выводы

1. Хирургический риск операции повторной реваскуляризации миокарда незначительно выше, чем первичного коронарного шунтирования, а их непосредственная клиническая эффективность и ближайшие результаты сопоставимы.
2. Ведущее значение в клиническом результате у больных с повторным АКШ имеет оценка тяжести исходного состояния пациента, квалификация и опыт хирурга, особенности интра- и раннего послеоперационного периодов. Повторное АКШ требует тщательного обсуждения и отбора пациентов («cardiac team»), демонстрирует высокую непосредственную клиническую эффективность, малую частоту осложнений и должно находить более широкое применение в повседневной клинической практике.
3. Несмотря на удовлетворительные результаты реАКШ при выборе тактики лечения у пациентов с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования, следует рассматривать чрескожное коронарное вмешательство как процедуру первого этапа в стратегии повторной реваскуляризации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия, Л.А., Гудкова, Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2017. [Bokeriya, L.A., Gudkova, R.G. Serdechno-sosudistaya hirurgiya – 2016. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2017].
2. Бокерия, Л.А., Сигаев, И.Ю., Морчадзе, Б.Д. Непосредственные результаты повторных операций реваскуляризации миокарда у больных ИБС с рецидивом стенокардии после операции АКШ. //Анналы хирургии. 2011. – № 3. – С. 64–66. [Bokeriya, L.A., Sigaev, I.YU., Morchadze, B.D. Neposredstvennye rezul'taty povtornykh operacij revaskulyarizacii miokarda u bol'nyh IBS s recidivom stenokardii posle operacii AKSH. //Annaly hirurgii. 2011. – № 3. – S. 64–66].
3. Жбанов, И.В. Состояние коронарного русла при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования. // Кардиология. 2002. – № 9. – С. 17–21. [ZHbanov, I.V. Sostoyanie koronarnogo rusla pri recidive stenokardii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. // Kardiologiya. 2002. – № 9. – S. 17–21].
4. Жбанов, И.В. Повторная реваскуляризация миокарда при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. доктора мед. наук. – М., – 1999. – 218 с. [ZHbanov, I.V. Povtornaya revaskulyarizaciya miokarda pri recidive stenokardii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. Avtoref. dis. doktora med. nauk. – M., – 1999. – 218 s].
5. Жбанов, И.В., Минкина, С.М., Шабалкин, Б.В. Причины и последствия болезни аортокоронарных шунтов. // Третий Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. М., 1996. [ZHbanov, I.V., Minkina, S.M., SHabalkin, B.V. Prichiny i posledstviya bolezni aortokoronarnyh shuntov. // Tretij Vserossijskij s'ezd serdechno-sosudistyh hirurov. M., 1996].
6. Boonstra, P.W., Grandjean, J.G., Mariani, M.A. Reoperative coronary bypass grafting without cardiopulmonary bypass through a small thoracotomy // Ann. Thorac Surg. – 1997. Vol.63. – № 2., P. 405–407.
7. Christenson, J.T., Schmuziger, M., Simonet, F. Reoperative coronary artery bypass procedures: risk factors for early mortality and late survival. // Eur. J. Cardiothorac Surg. 1997. – Vol. 1. – P. 129–133.
8. Cosgrove, D.M., Loop, F.D., Lytle, B.W. et al. Predictors of reoperation after myocardial revascularization // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1986. – Vol. 92. – № 5, P. 811–821.
9. Foster, E.D., Fisher, L.D., Kaiser, G.C. et al. Comparison of operative mortality and morbidity for initial and repeat coronary artery bypass grafting: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience // Ann. Thorac. Surg. – 1984. – Vol. 38. – № 6, P. 563–570.
10. Harris, D.G., Coetzee, A.R., Augustyn, J.T. et al. Repeat surgery for coronary artery bypass grafting: the role of the left thoracotomy approach // Heart Surg.Forum. – 2009. – Vol.12. – № 3, P. 163–167.
11. He, G.W., Acuff, T.E., Ryan, W.H. et al. Determinants of operative mortality in reoperative coronary artery bypass grafting // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 110. – № 4, P. 971–978.
12. Loop, F.D. A 20-year experience in coronary artery reoperation // Eur. Heart J. 1989. – Vol. 10 (Suppl H). – P. 78–84.
13. Loop, F.D., Lytle, B.W., Cosgrove, D.M. et al. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients // Ann. Surg. – 1990. – Vol. 212. – P. 378–386.
14. Miyaji, K., Wolf, R.K., Flege, J.B. Minimally invasive direct coronary artery bypass for redo patients // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67. – № 6, P. 1677–1681.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ С ФОРМИРОВАНИЕМ ПСЕВДОКИСТ В ЗАДНЕМ СРЕДОСТЕНИИ

Дряженков Г.И.*, Дряженков И.Г.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль

УДК: 616.37-002-036.12-006.2

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.88.40.005

Резюме. На основании компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с программой панкреатохолангиографии у 6 оперированных пациентов с хроническим панкреатитом выявлены редко встречающиеся псевдокисты с пролабированием через пищеводное (5) и аортальное (1) отверстия диафрагмы в заднее средостение. Факторами формирования псевдокист в заднем средостении служили: гипертензионный синдром в главном панкреатическом протоке и псевдокистах, анатомо-физиологические характеристики естественных отверстий диафрагмы, неподвижность фиброзно-рубцовых тканей сальниковой сумки и присасывающее действие диафрагмы. Локализация деструкций ткани железы и обтураций главного панкреатического протока имели решающее значение в выборе методики оперативного лечения хронического панкреатита с псевдокистами заднего средостения (операция Frey или удаление изолированного функционирующего фрагмента хвоста поджелудочной железы). Кисты средостения подлежат дренированию 5–7 дней. При нагноившихся псевдокистах средостения необходим индивидуальный подход к лечению.

Ключевые слова: хронический панкреатит, псевдокисты заднего средостения.

При хроническом панкреатите (ХП) псевдокисты (ПК) возникают как результат перенесенного в прошлом острого деструктивного панкреатита (ОДП) или очередного обострения и во многом зависят от масштаба деструкции поджелудочной железы (ПЖ) [4]. ПК локализуются, как правило, в сальниковой сумке, крайне редко они формируются в заднем средостении (ПКС) [1; 2; 6; 9] и плевральных полостях [7; 8]. М.А. Конев и соавт. (2011) собрали 22 публикации о 31 больном с ПКС [5]. Диагностика ПКС остается сложной проблемой. Отсутствует разработанный механизм пролабирования ПК из сальниковой сумки в заднее средостение и плевральные полости. Используются разнообразные методы хирургических операций в лечении ПКС: миниинвазивные вмешательства (пункции, дренирование), цистоэнтероанастомозы и резекционные способы. На основании визуализирующих методов диагностики появилась возможность изучения механизмов формирования и локализации мест пролабирования ПК в заднее средостение и выработки оптимальных вариантов операций. Этому может способствовать подробное описание редко встречающихся наблюдений ХП с ПКС.

Материалы и методы

Проведен анализ диагностики и лечения 6 пациентов с ХП, осложненным ПКС, которые были оперированы в клинике за последние пять лет. С ПКС были 3 мужчины

CHRONIC PANCREATITIS WITH PSEUDOCYSTS FORMATION IN THE POSTERIOR MEDIASTINUM

Dryazhenkov G.I.*, Dryazhenkov I.G.

Yaroslavl state medical University of Ministry of health of the Russian Federation

Abstract. On the basis of computed tomography and magnetic resonance tomography with the program of pancreatocholangiography in 6 operated patients with chronic pancreatitis, rarely encountered pseudocysts with prolapse through the esophageal (5) and aortic (1) diaphragm openings in the posterior mediastinum were revealed. The factors of pseudocysts formation in the posterior mediastinum were: hypertension syndrome in the main pancreatic duct and pseudocysts, anatomical and physiological characteristics of the natural orifices of the diaphragm, fixed fibrous scar tissue changes of the gland bag and sucking action of the diaphragm. Localization of destruction of the gland tissue and obturation of the main pancreatic duct was crucial in the choice of methods of surgical treatment of chronic pancreatitis with pseudocysts of the posterior mediastinum (operation Frey or removal of an isolated functioning fragment of the pancreatic tail). Mediastinal cysts are drainage 5–7 days. When suppurated pseudocysts of mediastinum requires an individual approach to treatment.

Keywords: chronic pancreatitis, pseudocysts of the posterior mediastinum.

и 3 женщины, средний возраст составил 47 лет. В начале заболевания все пациенты перенесли ОДП, 2 больным выполнены санационные лапаротомии. Основными жалобами были слабость, кашель, одышка, сердцебиения, у 5 пациентов выявлены симптомы дисфагии, 2 больных имели продолжительную гипертермию. Для диагностики ХП, осложненного ПКС, использовали ЭГДС аппаратом Pentax (Япония), рентгеновский компьютерный томограф (КТ) фирмы Siemens, Somatom Emotion DuO в 3 наблюдениях. Магнитный томограф «Achieva» фирмы Philips с напряженностью магнитного поля 1,5Т с применением SPAIR для получения панкреатохолангиограмм (МРХПГ) использовали у всех 6 больных.

На основании клинических симптомов и результатов описания картин КТ и МРХПГ отмечены 3 варианта течения заболевания. Эти данные были положены в основу выбора методик операций на ПЖ с ПКС.

В первом варианте (2 пациента) на границе тела и хвоста ПЖ имелось поперечное разрушение ткани железы и главного панкреатического протока (ГПП) с полным рубцеванием дистальных и проксимальных отделов. Сформировались две функционирующие части ПЖ. Проток в головке и теле железы имел нормальный диаметр. Изолированный хвостовой фрагмент ПЖ через «соединяющий проток» диаметром до 1–2 мм сообщался с толстостенной ПКС, которая через пищеводное отверстие диафрагмы, обхватывая полуциркулярно пищевод, пролабировала в заднее средостение.

* e-mail: dryazhenkov@gmail.com

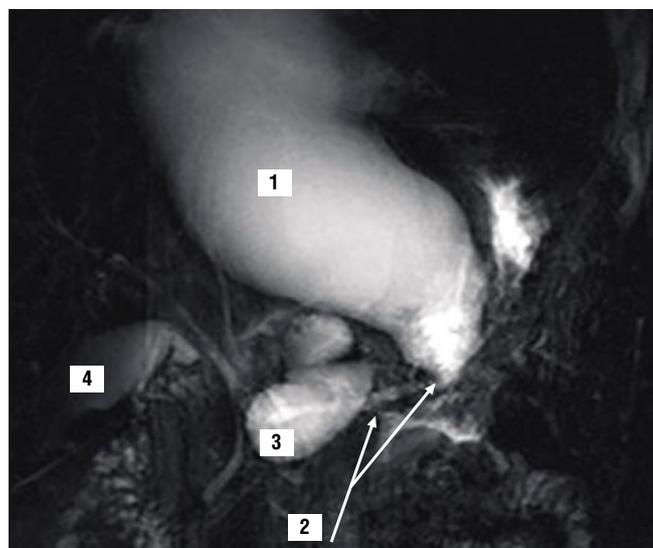


Рис. 1. МРХПГ. 1 – псевдокиста, занимающая все заднее средостение. 2 – «соединяющий проток» между хвостовым фрагментом железы и псевдокистой средостения. 3 – псевдокиста сальниковой сумки в области головки поджелудочной железы. 4 – желчный пузырь



Рис. 2. КТ грудной клетки, боковая проекция. 1 – псевдокиста поджелудочной железы с четкими контурами и однородным жидкостным содержимым, занимающая все заднее средостение

Клинический пример. Пациентка П., 34 лет в 2007 году перенесла ОДП, затем два обострения. Стационарно лечилась по поводу правосторонней пневмонии и двухстороннего плеврита (2016 г). Обследована с жалобами на слабость, одышку, сердцебиения, кашель, дисфагию. Данные КТ и МРХПГ представлены на Рис. 1, 2. Выполнена лапаротомия 16.12.2016 г. В брюшной полости обнаружено значительное количество грязно-бурой жидкости. Выраженные фиброзные ткани сальниковой сумки и три тонкостенные ПК без связи с ПЖ были иссечены. Фрагмент хвостовой части ПЖ удален с сохранением селезенки. Дренаж заведен в средостенную кисту на высоту в 165 мм, в послеоперационном периоде имелось минимальное отделяемое по трубке. Выписана на 12 сутки после операции. Обследована через месяц. Жалоб не имеет.

Во втором варианте (2 пациента) по данным МРХПГ имелась увеличенная головка ПЖ за счет фиброзной ткани с наличием мелких кист и конкрементов. Деформированный ГПП диаметром в 15–17 мм обрывался в дистальном отделе. Ткань железы и ГПП резко суживались на границе тела и хвоста, откуда исходил «соединяющий проток» к ПКС, которая уходила в средостение через пищеводное отверстие диафрагмы (Рис. 3, 4). Во время лапаротомии у этой группы проведено иссечение ткани головки ПЖ с обнажением дистального отрезка протока Санторини. Рубцовые ткани, суживающие проток Вирсунга на границе тела и хвоста, ликвидированы. Наложен панкреатоеюноанастомоз с изолированной кишечной петлей и наружно-внутренним дренажем. Средостенная киста дренирована на 5 суток.

В третьем варианте (2 пациента) имела место длительная гектическая температура тела с ознобами

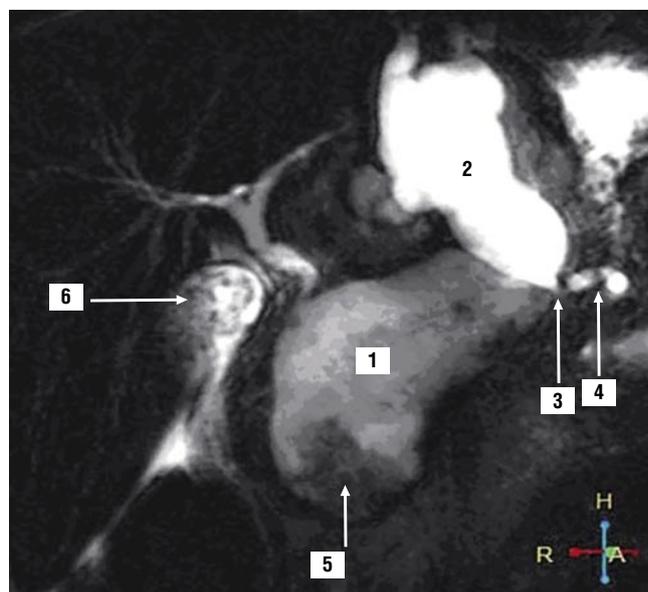


Рис. 3. МРХПГ. 1 – экстраорганный псевдокиста сальниковой сумки в области головки поджелудочной железы. 2 – псевдокиста заднего средостения. 3 – «соединяющий проток» между главным панкреатическим протоком и псевдокистой средостения. 4 – участок деформированного расширенного главного панкреатического протока. 5 – плотный сгусток лизированной крови в псевдокисте сальниковой сумки на передней поверхности головки поджелудочной железы. 6 – желчный пузырь с конкрементами

без определенной симптоматики, что затрудняло диагностику. По данным КТ и МРХПГ при нагноении ПК содержимое их было неоднородным, средней плотности с жидкостными включениями и размытыми контурами.



Рис. 4. МРХПГ. 1 – псевдокиста поджелудочной железы, поддиафрагмальный отдел. 2 – медиастинальный отдел псевдокисты заднего средостения с четкими границами и однородным содержимым. 3 – «соединяющий проток» между главным панкреатическим протоком поджелудочной железы и псевдокистой заднего средостения. 4 – участок расширенного главного панкреатического протока

В одном наблюдении длительное нагноение ПКС привело к разрушению стенок нижней трети пищевода (Рис. 5). У второго пациента из этой группы нагноившаяся ПК имела дорзальное расположение по отношению к головке и телу ПЖ, гнойные ткани мигрировали через аортальное отверстие диафрагмы в средостение и далее в плевральную полость с развитием эмпиемы (Рис. 6).

Обсуждение

МРХПГ была решающей в выявлении патологии ПЖ и ПКС. У 5 пациентов разрушение ткани ПЖ и ГПП в результате ОДП произошло на границе тела и хвоста железы. На этом уровне в 2 наблюдениях найдено полное рубцевание ткани ПЖ и протока с образованием 2 отдельно функционирующих частей ПЖ. От хвостового изолированного фрагмента отходил «соединяющий проток» диаметром 1–2 мм к ретенционной ПКС. У 3 больных полного рубцевания ГПП в области тела и хвоста не произошло, отток секрета из ПЖ проникал в ПКС, т.к. дистальный отдел расширенного протока Вирсунга был заблокирован в головке ПЖ фиброзными тканями.

По данным КТ и МРХПГ при инфицировании кисты ткани имели размытые контуры с неоднородным содержимым, они распространялись от ПЖ в средостение с разрушением стенок нижней трети пищевода в одном наблюдении и диафрагмальной плевры с развитием эмпиемы – в другом. ПКС были единичными, толстостенными, грануляции их легко кровоточили. Наибольший объем ПКС располагался выше диафрагмы, высота их в средостении достигала 165 мм, или уровня второго грудного позвонка, что соответствует верхней границе заднего средостения. Заполнению средостения способ-



Рис. 5. КТ, боковая проекция. Нагноившаяся псевдокиста заднего средостения. 1 – деструктивные ткани с нечеткими контурами, неоднородным содержимым и жидкостными включениями нагноившейся псевдокисты заднего средостения. 2 – дефект стенки нижней трети пищевода



Рис. 6. МРХПГ. Пролабирование псевдокисты поджелудочной железы в заднее средостение и правую плевральную полость через аортальное отверстие диафрагмы. 1 – аорта. 2 – деструктивные неоднородные ткани дорзальной псевдокисты поджелудочной железы, распространяющиеся в заднее средостение по правому краю аортального отверстия диафрагмы

ствовали два основных фактора – постоянное нарастание гипертензии в ПКС и медленное ее продвижение вверх. Объем жидкости в ПКС достигал 1500 мл, цифры амилазы – до 19300 Ед/л. Давление в ПКС отмечено в пределах 250–300 мм вод. ст.

Описание механизма формирования ПК ПЖ в заднем средостении мы не встретили в доступной литературе.

Псевдокисты у 5 пациентов пролабировали в заднее средостение через пищеводное отверстие диафрагмы, полуциркулярно охватывая пищевод, у одной – через hiatus aorticus. Несколько факторов могут иметь значение в проникновении ПК через hiatus oesophageus:

1. Нарастающая гипертензия в протоковой системе ПЖ и ПКС.
2. Верхняя поверхность тела ПЖ, откуда исходили ПК, имела близость к пищеводному отверстию.
3. Нижний сфинктер пищевода при воспалении окружающих органов и тканей ослабевает, теряет свои функциональные способности.
4. Неподвижные рубцовые ткани сальниковой сумки препятствовали смещению ПК в переднюю сторону.
5. В пищеводном канале диафрагмы давление ртутного столба меньше аортального в 8–10 раз.
6. Значение присасывающего эффекта диафрагмы.

Факторы пролабирования нагноившейся ПК через hiatus aorticus в средостение следующие:

1. Наличие гипертензии в ПК за счет воспалительной экссудации.
2. Редкое дорзальное расположение ПК по отношению к головке ПЖ не давало возможности к смещению содержимого кисты в переднюю сторону.
3. Близость дорзальной ПК к аортальному отверстию диафрагмы.

Лечение ХП с ПКС оперативное. Учитывая, что ПКС являются осложнением ХП, то основная цель операции – это вмешательство на самой ПЖ. При непроходимости дистального отдела расширенного ГПП за счет фиброза ткани головки, мелких кист и конкрементов при ликвидации суженного протока в области тела и хвоста, откуда исходил «соединяющий проток» к ПКС, выполнялись дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ с панкреатоюноанастомозом на Ру петле. Соустье формировалось однорядным непрерывным швом рассасывающимися нитями (ППА – 2/0-3/0). Для уменьшения напряжения на швы соустьев использовали наружно-внутренний дренаж, один конец которого через дистальный отдел протока Санторини заводили в ДПК, другой – через подвесную энтеростому орального отдела кишки. Хорошая проходимость дистального отдела ГПП при наличии полной обтурации ПЖ и протока в области тела и хвоста с сохранением функции изолированного хвостового фрагмента железы, откуда исходил «соединяющий проток» к ретенционной ПКС, служило основанием к каудальной

резекции ПЖ. Иссечение всех фиброзных стенок ПКС сложно и нерационально, наружное дренирование кист средостения приводит к прекращению отделяемого через 5–7 дней. Для лечения нагноившихся ПКС необходим индивидуальный подход. При нагноившихся ПК с прорывом в заднее средостение и плевральные полости с нормальным диаметром ГПП возможно выполнение малоинвазивных вмешательств под УЗИ-наведением (пункции, дренирование).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буйлов, В.М. Диагностика кист поджелудочной железы в средостении: что изменилось за последние 25 лет / В.М. Буйлов, В.Б. Попов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 5. – С. 21–25. [Bujlov, V.M. Diagnostika kist podzheludochnoj zhelezy v sredostenii: chto izmenilos' za poslednie 25 let / V.M. Bujlov, V.B. Popov // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2013. – № 5. – С. 21–25].
2. Дегтярева, Ю.С. Клинический случай множественных панкреатических псевдокист с распространением в заднее средостение / Ю.С. Дегтярева, Е.И. Зяблова, Н.В. Агурина // Инновационная медицина Кубани. – 2016. – № 1. – С. 50–54. [Degtyareva, YU.S. Klinicheskij sluchaj mnozhestvennyh pankreaticheskikh psevdokist s rasprostraneniem v zadnee sredostenie / YU.S. Degtyareva, E.I. Zyablova, N.V. Agurina // Innovacionnaya medicina Kubani. – 2016. – № 1. – С. 50–54].
3. Дряженков, Г.И. Хирургия печеночных протоков / Г.И. Дряженков, И.Г. Дряженков. – Ярославль, 2009. – 231 с. [Dryazhenkov, G.I. Hirurgiya pechenochnyh protokov / G.I. Dryazhenkov, I.G. Dryazhenkov. – Yaroslavl', 2009. – 231 s].
4. Загайнов, В.Е. Хронический осложненный панкреатит / В.Е. Загайнов, Р.М. Евтихов, Е.Ю. Евтихова. – Нижний Новгород, 2012. – 210 с. [Zagajnov, V.E. Hronicheskij oslozhnennyj pankreatit / V.E. Zagajnov, R.M. Evtihov, E.YU. Evtihova. – Nizhnij Novgorod, 2012. – 210 s].
5. Конев, М.А. Компьютерно-томографическая диагностика панкреатических кист с атипичным расположением / М.А. Конев, Л.В. Рымаревич, В.А. Епанов // Журнал Диа МА 28.11.2011. Available at: <http://www.diama.ru/materials/doo45.html>. [Konev, M.A. Komp'yuterno-tomograficheskaya diagnostika pankreaticheskikh kist s atipichnym raspolozheniem / M.A. Konev, L.V. Rymarevich, V.A. Epanov // Zhurnal Dia MA 28.11.2011. Available at: <http://www.diama.ru/materials/doo45.html>].
6. Шабловский, О.Р. Редкое наблюдение псевдокисты поджелудочной железы расположенной в заднем средостении / О.Р. Шабловский, Ю.В. Иванов, Н.Ю. Уразовский // Клиническая Практика. – 2011. – № 4. – С. 53–57. [SHablovskij, O.R. Redkoe nablyudenie psevdokisty podzheludochnoj zhelezy raspolozhennoj v zadnem sredostenii / O.R. SHablovskij, YU.V. Ivanov, N.YU. Urazovskij // Klinicheskaya Praktika. – 2011. – № 4. – С. 53–57].
7. Янюк, В.С. Распространение кисты поджелудочной железы в правую плевральную полость / В.С. Янюк, Б.В. Романов, А.С. Шевченко // Клиническая хирургия. – 1982. – № 11. – С. 62. [YAnyuk, V.S. Rasprostranenie kisty podzheludochnoj zhelezy v pravuyu pleval'nuyu polost' / V.S. YAnyuk, B.V. Romanov, A.S. Shevchenko // Klinicheskaya hirurgiya. – 1982. – № 11. – С. 62].
8. Yanagie, H., Tani, T., Sairennji, T. et al. A pancreatic pseudocyst with pancreatic pleural effusion: report of a case / Yanagie H., Tani T., Sairennji T. et al. // Surg. Today. – 1997. – Vol. 27. – № 11. – P. 1064–1068.
9. Drochner, U., Kuhn, M. Mediastinal pancreatic pseudocyst / Drochner U., Kuhn M. // Leber Magen Darm. – 1996. – Bd. 26. – № 4. – P. 219–221.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.*, Мжаванадзе Н.Д.,
Климентова Э.А., Журина О.Н.

Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, г. Рязань

УДК: 616.133-004.6-005.4
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.12.57.006

Резюме. В исследование включено 120 пациентов с ОААНК со IIB-III стадией заболевания по А.В. Покровскому-Фонтейну. Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам групп А и В были выполнены открытые и эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента соответственно, группы С – проводилось консервативное лечение. Из инструментальных методов обследования проводились ультразвуковая доплерография с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей при включении в исследование и при последующих визитах через 3, 6 и 12 месяцев. Образцы периферической венозной крови для оценки активности VIII, IX, XI факторов, фактора фон Виллебранда (ФВ), протеина С (PrC) и метаболитов оксида азота II (NO), были взяты до и через 3 месяца после операции, пациентам группы С – при включении в исследование.

У пациентов группы А и В до оперативного вмешательства средние значения активности ФВ, VIII, IX, XI факторов были повышены по сравнению с нормой, уровень NO был ниже, чем у здоровых добровольцев. Через 3 месяца наблюдался еще больший рост активности ФВ, VIII, IX, XI при снижении показателей метаболитов NO. У пациентов группы С были повышены активности IX, XI факторов, ФВ, при нормальном уровне VIII, PrC, NO. Предикторами развития рестеноза зоны реконструкции (6 месяцев) и прогрессирования атеросклероза (12 месяцев) в группах А и В являлся повышенный уровень ФВ и пониженный NO.

Анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с ОААНК позволяет сделать вывод о развитии гиперкоагуляционного состояния на фоне нормального антикоагуляционного потенциала.

Ключевые слова: атеросклероз, внутренний каскад коагуляции, гемостатические маркеры дисфункции эндотелия.

Введение

В структуре сердечно – сосудистой заболеваемости доля поражения периферических артерий составляет более 20%, и, соответственно, этим недугом страдает 2–3% всего населения России [12]. Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной [6; 8]. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы, которые составляют, по данным различных авторов, от 60–90% от всех поздних осложнений [4; 11]. В течение первого года тромбируются до 12,5% стентов с лекарственным покрытием и 1,4% без покрытия [16]. Частота тромботических осложнений после аорто-бедренных реконструкций колеблется от 59–42% и возрастает с увеличением длительности наблюдения за пациентами [2].

Важную роль в развитии тромботических осложнений после реконструктивно-восстановительных вмешательств играет свертывающая система гемостаза. Влияние сосудисто-тромбоцитарного звена и внешнего

PARAMETERS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Kalinin R.E., Suchkov I.A.*, Mzhavanadze N.D., Klimentova E.A., Zhurina O.N.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. The study included 120 patients with PAD. All patients had stage IIB-III of the disease according to Fontaine classification. 40 patients with PAD underwent open and endovascular interventions for aorto-femoral-popliteal segment (groups A and B) and 40 patients underwent conservative treatment (group C). Patients underwent physical examination, ankle-brachial index measurement (ABI), duplex ultrasound (DUS) and digital subtraction angiography. After 3, 6, 12 months after treatment patients underwent the same procedures. At inclusion in the study and 3 months after surgery peripheral venous blood samples were collected to assess the activity of VIII, IX, XI, von Willebrand factor (VWF), protein C (PrC) and metabolites of nitric oxide II (NO).

In patients groups A and B mean values of activity VIII, IX, XI factors and VWF was increased in comparison with the norm before surgery. After 3 months results shown a greater increase in activity VIII, IX, XI factors, VWF in the reduction of NO metabolites. In patients group C was increased mean activity values IX, XI factors, with normal levels of NO metabolites, FVIII and PrC. Predictors of restenosis development in the reconstruction area (6 months) and the progression of atherosclerosis (12 months) in groups A and B were increased VWF and decreased NO.

Increased activity of VIII, IX, XI, VWF, prior to open and endovascular interventions reflect prothrombotic state of the hemostatic system in patients with PAD.

Keywords: atherosclerosis, intrinsic coagulation pathway, hemostatic markers of endothelial dysfunction.

пути коагуляции на процессы тромбообразования у пациентов с периферическим атеросклерозом широко освещены и исследованы, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов. Связь внутреннего пути каскада коагуляции с у пациентов с указанной патологией изучена недостаточно, результаты проведенных исследований противоречивы. Основными факторами внутреннего пути свертывания являются VIII, IX, XI [14].

Не менее важную роль в развитии тромботических осложнений играет эндотелий и его метаболиты. В норме атромбогенные факторы сосудистой стенки ингибируют тромбогенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом, ограничивают процесс тромбообразования. Одним из таких веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор фон Виллебранда (ФВ). В случае повреждения клеток эндотелия освобождение ФВ увеличивается, что

* e-mail: Suchkov_med@mail.ru

дает основание использовать его в качестве индикатора нарушения функции эндотелия [1; 9]. Интересен тот факт, что VIII фактор производится не только в синусоидных клетках печени, но и во внепеченочном эндотелии, что подтверждает взаимосвязь системы гемостаза с состоянием эндотелия сосудистой стенки [20].

Цель. Оценка активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ.

В исследование было включено 120 пациентов с ОААНК II Б-III стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну. Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу. Клиническая характеристика пациентов представлена в Табл. 1.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам групп А и В были выполнены открытые и эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента, соответственно, группы С – проводилось консервативное лечение. Основные показания по выбору оптимального вида лечения безусловно определены в рамках трансатлантического консенсуса TASCII – (TransAtlanticInter-SocietyConsensus) и отражены в Рекомендациях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (2013). Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства пациентов представлена в Табл. 1.

Согласно дизайну исследования образцы периферической венозной крови были взяты от пациентов группы А и В до и через 3 месяца после оперативного вмешательства, а у пациентов группы С – при включении в исследование. Были проанализированы следующие параметры гемостаза: активность факторов VIII, IX, XI, ФВ, уровень метаболитов оксида азота II (NO) и протеина С (PrC). Из инструментальных методов обследования проводились: ультразвуковая доплерография с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) (аппарат GE Vivid Five, датчик Angiodin-PC), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) (аппарат Sono Scape S20 Pro) и ангиографическое исследование (аппарат Axiom Artis) сосудов нижних конечностей у всех пациентов при включении в исследование.

Затем пациенты группы А подвергались реконструктивным вмешательствам на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента с использованием синтетического протеза и пациенты группы В транлюминальной баллонной ангиопластике/стентированию (ТБЛАП) артерий того же сегмента. После оперативного вмешательства пациенты находились на двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и препараты группы ацетилсалициловой кислоты). У пациентов группы С объем консервативной терапии включал гиполипесте-

Табл. 1. Клинические характеристики пациентов

Показатель, единицы измерения	Группа А	Группа В	Группа С
Возраст, годы (M±σ)	63,4±7,9	63,9±7,93	59,8±8,34
Мужчины, n(%)	33(82,5%)	35(87,5%)	36(90%)
Женщины, n(%)	7(17,5%)	5(12,5%)	4(10%)
Стадия хронической ишемии нижних конечностей			
II Бст., n(%)	11(27,5%)	13(32,5%)	32(80%)
III ст., n(%)	29(72,5%)	27(67,5%)	8(20%)
Сопутствующие заболевания и состояния			
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	16(40%)	19(47,5%)	15(37,5%)
Артериальная гипертензия, n(%)	15(37,5%)	17(42,5%)	20(50%)
Постинфарктный кардиосклероз, n(%)	9(22,5%)	8 (20%)	8 (20%)
Исходная анатомо-ангиографическая характеристика пациентов			
Аорто-подвздошный сегмент, n(%)	13(32,5%)	17(42,5%)	13(32,5%)
Бедренно-подколенный сегмент, n(%)	27(67,5%)	23(57,5%)	27(67,5%)
Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства группа А			
Наименование оперативного вмешательства		Количество вмешательств, n(%)	
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование		9(22,5%)	
Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование		4(10%)	
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава		27(67,5%)	
Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства группа В			
Артериальный сегмент	Количество оперативных вмешательств n(%)	ТБЛАП	Стентирование
Бедренно-подколенный	23(57,5%)	20(50%)	3(7,5%)
Подвздошно-бедренный	17(42,5%)	3(7,5%)	14(35%)

Примечание: ТБЛАП – транслюминальная баллонная ангиопластика.

ринемические средства, дезагреганты, препараты улучшающие реологию крови.

Пациенты всех 3 групп через 3, 6 и 12 месяцев после включения в исследование подвергались общему осмотру, измерению ЛПИ и УЗДС артерий нижних конечностей для оценки тромботических осложнений, проходимости зоны реконструкции и прогрессирования заболевания.

Определение активности VIII, IX, XI факторов проводилось клотинговым гемостазиологическим методом с помощью оптического, полуавтоматического коагулометра SYSMEXCA 50 (Япония), PrC – хромогенным с субстратом методом на автоматическом коагулометре SYSMEXCA 660 (Япония), ФВ – методом агглютинации тромбоцитов в присутствии фактора ФВ и ристоцитина А – мануальной методикой, метаболитов NO – фотоколориметрическим методом [7]. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Анализ данных изучали на соответствие распределения значений исследуемого признака закону нормального распределения. Для оценки нормальности распределения выборки использовался

критерий Шапиро-Уилка. В связи с отклонением от нормального распределения для дальнейшего анализа использовались непараметрические тесты, для оценки статистических различий между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок – Критерий Уилкоксона, корреляционный анализ был проведен на основании использовался коэффициент Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

У пациентов группы А наблюдалось исходное увеличение активности ФВ VIII, IX, XI факторов при нормальном уровне ПрС и сниженном NO по сравнению со значениями здоровых добровольцев. Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX и XI факторов на фоне снижения NO. Статистически значимые изменения были получены только для VIII фактора ($p = 0,0003$), NO ($p = 0,012$). В сравнении с показателями группы С достоверно значимыми были получены различия для ПрС ($p = 0,0001$), ФВ ($p = 0,0009$), VIII фактора ($p = 0,0004$), IX фактора ($p = 0,045$), XI фактора ($p = 0,00002$), NO ($p = 0,028$).

У пациентов группы В исходное увеличение активности ФВ, VIII, IX, XI факторов при нормальном уровне ПрС и сниженном NO по сравнению со здоровыми добровольцами. Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX и XI факторов на фоне снижения NO. Статистически значимые изменения были получены для VIII фактора ($p = 0,012$), IX ($p = 0,01$), XI ($p = 0,011$), NO ($p = 0,007$). В сравнении с показателями группы С статистически значимые различия получены для

ФВ ($p = 0,018$), VIII фактора ($p = 0,014$), NO ($p = 0,046$). Достоверных значимых различий между показателями групп А и В получено не было.

У пациентов группы С были повышены средние значения активности ФВ, IX фактор при нормальном уровне VIII и XI факторов, ПрС, NO (Табл. 2).

Во всех группах по результатам проведенного исследования выявлены следующие корреляционные связи: между активностью ФВ и VIII фактором ($r = +0,421$), ПрС и VIII фактором ($r = -0,423$). Заметная – между активностью VIII и IX факторов ($r = +0,603$), VIII и XI факторов ($r = +0,609$), IX и XI факторов ($r = +0,603$), между ФВ и NO ($r = -0,517$).

У 3 (7,5%) пациентов группы С через 6 месяцев после включения в исследование выявлен инфаркт миокарда, по поводу которого пациентам проведено специализированное лечение. Исходно у этих пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при нормальном уровне ПрС и NO. Статистически значимое увеличение активности было получено только для ФВ ($p = 0,019$).

У 4 (10%) пациентов группы В по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 6 месяцев выявлен рестеноз зоны реконструкции, который потребовал повторного эндоваскулярного вмешательства с положительным эффектом. До операции у них была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ($p = 0,023$) и NO ($p = 0,003$). Через 3 месяца наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ($p = 0,014$) и NO ($p = 0,006$).

У 5 (15%) пациентов группы А по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 12 месяцев выявля-

Табл. 2. Лабораторные показатели факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия

Группа	Показатели	ПрС	ФВ	NO	VIII	IX	XI
	Норма	70-130%	70-150%	76,3 мкмоль/л	70-150%	70-150%	70-130%
Группа С	Медиана	105,9	300	71,9	133,9	201,8	124,1
	Нижняя-Квартиль	94,7	160	50	96,6	122,3	99,8
	Верхняя-Квартиль	114,4	400	95,4	156,9	255,2	149
Группа В (значения до вмешательства)	Медиана	105	600	65	157	180	156
	Нижняя-Квартиль	86	300	48	128	134	92
	Верхняя-Квартиль	114	1200	72	210	237	195
Группа В (значения через 3 месяца после вмешательства)	Медиана	103	600	52	184	218	181
	Нижняя-Квартиль	92	300	35	138	156	119
	Верхняя-Квартиль	127	800	69	271	297	226
Группа А	Медиана	91,7	600	60	175	222	189
	Нижняя-Квартиль	84	300	37	145	151	141
	Верхняя-Квартиль	100	1200	81	226	275	270
Группа А (значения через 3 месяца после вмешательства)	Медиана	95	1200	43	233	246	208
	Нижняя-Квартиль	84	300	34	179	158	118
	Верхняя-Квартиль	109	1200	67,7	294	284	287

но прогрессирование атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. У данных пациентов кровообращение в нижних конечностях было компенсировано, и необходимости в повторных оперативных вмешательствах не возникло. До операции у данных пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически достоверных изменений получено не было. Через 3 месяца наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые различия были получены для ФВ ($p = 0,027$) и NO ($p = 0,014$).

Обсуждение

В нашем исследовании повышенные значения активности ФВ, VIII, IX, XI факторов у пациентов с ОААНК отражают протромбогенное состояние системы гемостаза пациентов с ОААНК. Это согласуется с полученными результатами других авторов. Казанцев А.В. (2010) в своей работе показал, уровень ФВ у пациентов с ОААНК превышает таковой у здоровых добровольцев, причем степень увеличения активности ФВ прямо коррелирует с тяжестью атеросклеротического процесса [4]. Операция способствует сдвигу в сторону гиперкоагуляции и нарушению функциональной активности эндотелия, о чем свидетельствуют увеличенная активность ФВ, VIII, IX, XI факторов и сниженная – метаболитов NO, что соответствует 2 стадии функциональной перестройки эндотелия [9]. Повышение активности VIII, IX, XI факторов происходит в ответ на операционную травму. Поверхность стента по определению является тромбогенным субстратом, так как все современные имплантаты изготовлены из металла [3]. У группы А и В более высокие исходные значения показателей гемостаза связаны с преобладанием у пациентов III стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна (72,5% и 67,5%, соответственно). В своей работе Сучков И.А. (2013) показал, что с повышением стадии заболевания ОААНК секреторные возможности эндотелия по выработке NO снижаются [10]. В свою очередь, NO отрицательно воздействует на секрецию ФВ. Классические эффекты NO опосредованы активацией растворимой гуанилатциклазы, генерацией циклического ГМФ (цГМФ), а также цГМФ-зависимой протеинкиназы-1. Ее активация приводит к ингибированию агонист-индуцированной мобилизации кальция и, следовательно, секреции ФВ [19].

Выявленные корреляционные связи можно объяснить следующим образом: ФВ – мультимерный адгезионный гликопротеин, который в плазме крови образует комплекс с VIII фактором, стабилизируя его и защищая от протеолиза ПрС. Взаимосвязи VIII, IX, XI факторов следуя клеточной теории гемостаза можно объяснить следующим образом: в фазу амплификации тромбин способствует высвобождению VIII фактора из комплекса с ФВ и активизации XIa. Дополнительное количество IX

а фактора образуется на тромбоцитах под действием XIa фактора. Теназный комплекс представляет собой FVIIIa/FIXa на поверхности тромбоцитов [15].

Роль ФВ как предиктора развития ИМ может быть обусловлены его функциями: способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию и защищает VIII фактор от протеолиза ПрС тем самым определяя тромбоцитарный и фибриновый компоненты артериального тромбоза, соответственно. Costa С.Е. et al. в своем исследовании показал корреляцию концентрации комплекса VIII фактор-ФВ с риском обострения ИБС и развития инфаркта миокарда [13].

Повышенный уровень ФВ и пониженный NO у пациентов с ОААНК может служить предикторами развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза. Калинин Р.Е. (2009) показал, что ответная реакция артериальной стенки на прямое операционное повреждение представляется сложной многокомпонентной системой, в которой происходит сопряжение и взаимное влияние биохимических, морфологических и воспалительных процессов. Дефицит NO приводит к усилению процессов адгезии к поверхности эндотелия, диффузий в субэндотелиальное пространство моноцитов, активации тромбоцитов, активации процессов коагуляции и пролиферации гладкомышечных клеток [5]. Tsakiris D.A. и др. отметили, что у пациентов с большей концентрацией ФВ до и после ТЛБАП бедренно-подколенного сегмента большая склонность к рестенозу [18].

Methia N. и др. (2001 г.) было высказано предположение, что ФВ играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Недавние исследования подчеркнули важность тромбоцитов и ФВ в инициации формирования атеросклеротической бляшки. У кроликов, страдающих гиперлипидемией и мышей с моделью атеросклероза, адгезия тромбоцитов предшествовала образованию атеросклеротической бляшки. Этот процесс нуждается в активации эндотелиальных клеток, но не в фактическом обнажении эндотелия, и тормозится инактивацией ФВ или его рецептора (GPIb). Инактивация ФВ и ингибирование GPIb задерживают образование жировых полос [17].

Заключение

Анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет сделать вывод о наличии выраженных изменений: развитии гиперкоагуляционного состояния на фоне нормального антикоагуляционного потенциала. Оперативное вмешательство обеспечивает еще больший сдвиг в сторону гиперкоагуляции и нарушение функционального состояния эндотелия. В качестве предикторов рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза могут выступать повышенный уровень ФВ при сниженном уровне NO. На развитие инфаркта миокарда неблагоприятное воздействие оказывает повышенная активность фактора фон Виллебранда.

Оценка показателей активности факторов внутреннего каскада коагуляции и маркеров эндотелиальной дисфункции в динамике с учетом клинических проявлений и инструментальных методов диагностики может способствовать оценке тяжести заболевания, его прогноза, адекватной медикаментозной и хирургической коррекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бабичев, А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127. [Babichev, A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmah gemostaza. *Pediatr.* – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127].
2. Белов, Ю.В. Повторные реконструктивные оперативные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степанов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009. – 176 с. [Belov, YU.V. Povtornye rekonstruktivnye operativnyye operatsii na aorte i magistral'nykh arteriyah / YU.V. Belov, A.B. Stepanov. – М.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo» 2009. – 176 s].
3. Бокерия, Л.А. Руководство по ретгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов в 3-х тт. Издание 2-е. Т. 1/ под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алеккяна, М. Анри. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013; – С. 598. [Bokeriya, L.A. Rukovodstvo po retgenoenovaskularnoy hirurgii serdca i sosudov v 3-h tt. Izdanie 2-e. T. 1/ pod red. L.A. Bokeriya, B.G. Alekkyana, M. Anri. M: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2013; – S. 598].
4. Казанцев, А.В. Диагностика прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза бедренно – подколенно – берцовой локализации / А.В. Казанцев, Е.А. Корымасов // Фундаментальные исследования. – 2011; Т. 1. – С. 62–67. [Kazancev, A.V. Diagnostika progressiruyushchego techeniya obliteriruyushchego ateroskleroza bedrenno – podkoleno – bercovoy lokalizatsii / A.V. Kazancev, E.A. Korymasov // *Fundamental'nye issledovaniya.* – 2011; Т. 1. – С. 62–67].
5. Калинин, Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Р.Е. Калинин. – Рязань, 2009. – 48 с. [Kalinin, R.E. Kompleksnaya ocenka funkcional'nogo sostoyaniya endoteliya u bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej pri razlichnykh metodah operativnogo lecheniya: avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / R.E. Kalinin. – Ryazan', 2009. – 48 s].
6. Калинин, Р.Е. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / И.А. Сучков, А.А. Никифоров, А.С. Пшениников // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. Т. 1. – С. 42–45. [Kalinin, R.E. Dinamika nekotorykh biohimicheskikh pokazatelej u bol'nykh s obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v razlichnyye sroki posle rekonstruktivnykh operatsij / I.A. Suchkov, A.A. Nikiforov, A.S. Pshennikov // *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* – 2012. Т. 1. – С. 42–45].
7. Калинин, Р.Е. Фотокolorиметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Р.Е. Калинин, В.И. Звягина, А.С. Пшениников, И.А. Сучков, И.В. Матвеева // Астраханский медицинский журнал. – 2010; – Т. 5, № 1. – С. 188–189. [Kalinin, R.E. Fotokolorimetricheskij metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi / R.E. Kalinin, V.I. Zvyagina, A.S. Pshennikov, I.A. Suchkov, I.V. Matveeva // *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* – 2010; – Т. 5, № 1. – С. 188–189].
8. Карпенко, А.А. Результаты вмешательства у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий аорты – подвздошного сегмента / А.А. Карпенко, В.Б. Стародубцев, П.В. Игнатенко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. Т. 22, № 2. – С. 77–81. [Karpenko, A.A. Rezul'taty vmeshatel'stv u bol'nykh s okklyuzionno-stenoticheskimy porazheniyami arterij aorto – podvzdoshnogo segmenta / A.A. Karpenko, V.B. Starodubcev, P.V. Ignatenko // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* – 2016. Т. 22, № 2. – С. 77–81].
9. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, А.И. Глыбочко // Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110 с. [Kirichuk, V.F. Disfunkciya endoteliya / V.F. Kirichuk, A.I. Glybochko // *Saratov: Izd-vo SGMU,* 2008. – 110 s].
10. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / И.А. Сучков. – Рязань, 2013. – 48 с. [Suchkov, I.A. Korrekciya endotelial'noj disfunkcii v kompleksnom lechenii bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej: avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / I.A. Suchkov. – Ryazan', 2013. – 48 s].
11. Сучков, И.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий / И.А. Сучков, А.С. Пшениников, А.А. Герасимов, А.Б. Агапов А.Б., А.А. Камаев // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2013. Т. 2. – С. 12–19. [Suchkov, I.A. Profilaktika restenoza v rekonstruktivnoj hirurgii magistral'nykh arterij / I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, A.A. Gerasimov, A.B. Agapov A.B., A.A. Kamaev // *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium.* – 2013. Т. 2. – С. 12–19].
12. Папоян, С.А. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения пораженной поверхностной бедренной артерии типов С и D классификации TASC II / С.А. Папоян, А.А. Щеголев, А.Н. Радченко, Д.Г. Громов, М.М. Мутаев, М.Ю. Сазонов, А.Г. Ишевский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. Т. 24, № 1. – С. 73–78. [Papoyan, S.A. Otdalennyye rezul'taty endovaskulyarnogo lecheniya porazhenij poverhnostnoj bedrennoj arterii tipov S i D klassifikatsii TASC II / S.A. Papoyan, A.A. SHCHegolev, A.N. Radchenko, D.G. Gromov, M.M. Mutaev, M.YU. Sazonov, A.G. Ishevskij // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* – 2018. Т. 24, № 1. – С. 73–78].
13. Costa, C. Elevated factor VIII in a patient with acute coronary syndrome / C. Costa, M. Alves, D. Durao // *RevPortCardiol.* – 2014; Т. 33, № 3. – С. 181–84.
14. Delvaeye, M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately / M. Delvaeye, E.M. Conway // *Blood.* – 2009. – Т. 114, № 12. – С. 2367–74.
15. Dougald, M. Monroe. What Does It Take to Make the Perfect Clot? / D.M. Monroe, M. Hoffman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. Т. 26. – С. 41–48.
16. Katsanos, K. Peripheral Stent Thrombosis Leading to Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries / K. Katsanos, S.A. Al-Lamki, A.Parthipun, S. Spiliopoulos., S.D. Patel, I. Paraskevopoulos, H. Zayed, A. Diamantopoulos // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2017. Т. 40, № 3. – С. 351–359.
17. Methia, N. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor deficient mice / N. Methia, P. Andre, C.V. Denis // *Blood* 2001; 98: 1424–28.
18. Tsakiris, D.A. Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial occlusive disease / D.A. Tsakiris, M. Tschopl, K. Jager // *Atherosclerosis.* – 1999; Т. 142. – С. 193–200.
19. Vischer, U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2006; Т. 4. – С. 1186–1193.
20. Zanolini, D., Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. / D. Zanolini, S. Merlin, M. Feola, G. Ranaldo, A. Amoroso, G. Gaidan, M. Zaffaroni, A. Ferrero, S. Brunelleschi, G. Valente, S. Gupta, M. Prat, A. Follenzi // *Haematologica.* – 2015; – Т. 100, № 7. – С. 881-92.

О СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЫ

Назирова Ф.Г., Хакимов Д.М., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Нишанов М.Ф.*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Республика Узбекистан

УДК: 616.329/.37-005.1/.149.66 (575.172)
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.70.65.007

Резюме. Представлена информация о 1931 пациенте с циррозом печени, осложненной портальной гипертензией и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

За период с 2012 по 2016 гг. в три областных филиала РНЦЭМП (Андижанский, Наманганский и Ферганский) был госпитализирован 1931 пациент с пищеводно-желудочным кровотечением портального генеза, ежегодно от 248 до 532 больных.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

В настоящее время цирроз печени (ЦП) с портальной гипертензией (ПГ) занимает одно из ведущих мест среди причин инвалидизации и смертности. Его социальная значимость неуклонно увеличивается во многих странах мира, что с одной стороны связано с высокой частотой заболеваемости вирусными гепатитами, а с другой, ростом таких факторов как алкоголизм, токсические или лекарственные поражения печени [1; 2].

Среди осложнений ЦП выделяют два основных, наиболее часто определяющих фатальный прогноз заболевания: кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) и прогрессирование печеночной недостаточности с энцефалопатией. В группу потенциального риска кровотечения из ВРВПЖ входят 20–50% больных с ПГ. Летальность при геморрагическом синдроме составляет 30–80%. При развитии печеночной комы этот показатель увеличивается до 80–90% [3; 4].

Радикально решить проблему ЦП и его осложнений позволило внедрение трансплантации печени. Накопленный за последние два десятилетия в этом направлении богатый опыт и полученные обнадеживающие результаты гепатотрансплантации заставили серьезно изменить сложившиеся взгляды на выбор лечебной тактики. Потенциальная перспектива радикального лечения стала сегодня абсолютно приоритетным направлением в лечении больных ЦП. При этом следует отметить, что пересадка печени – это и необходимость решения целого ряда сложных правовых, морально-этических, медико-социальных и организационных проблем. Со стороны государства не-

ON THE STATE OF THE PROBLEM OF DEFENSE-GASTROINTESTINAL BLEEDING OF PORTAL GENESIS IN VARIOUS REGIONS OF THE FERGANA VALLEY

Nazirov F.G., Khakimov D.M., Devyatov A.V., Babadzhanov A.Kh., Nishanov M.F.*
Republican specialized scientific and practical medical center of surgery. acad. V.Vahidov, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The authors analyze the results of 1931 patients with cirrhosis of the liver complicated by portal hypertension and bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach.

During the period from 2012 to 2016, 1931 patients with esophageal-gastric haemorrhage of portal genesis were hospitalized in three regional branches of RSCEMA (Andijan, Namangan and Fergana), annually from 248 to 532 patients.

Keywords: cirrhosis of the liver, portal hypertension, bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach.

обходимо создание юридической и законодательной базы, со стороны практического здравоохранения – обеспечить оснащение клиники, сформировать кадровый потенциал, и самое сложное – определить условия обеспечения докторскими органами [5; 6].

В Республике Узбекистан три области, расположенные в регионе Ферганской долины, являются одним из самых густонаселенных регионов не только в масштабах страны, но и мира. Представляем анализ по состоянию проблемы лечения кровотечений из ВРВПЖ в трех областях Ферганской долины: Андижанской, Наманганской и Ферганской. В структуру анализа включены как показатели по количеству поступивших больных за 2012–2016 гг., так и структура оказанной медицинской помощи. Изучены статистические данные в филиалах, в субфилиалах Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП), а также по областям в целом.

Материалы исследования

За период с 2012 по 2016 гг. в три областных филиала РНЦЭМП (Андижанский, Наманганский и Ферганский) был госпитализирован 1931 пациент с пищеводно-желудочным кровотечением портального генеза, ежегодно от 248 до 532 больных. В структуре оказанной помощи для остановки кровотечения 281 (14,6%) больному выполнена эндоскопическая склеротерапия, 280 (14,5%) – лигирование и 373 (19,3%) пациентам – диатермокоагуляция. В общей структуре доля эндоскопических вмешательств составила 48,4% (934 больных). Традиционные операции

* e-mail: muradmed@inbox.ru

по остановке кровотечения из ВРВПЖ произведены только 46 (2,4%) больным за весь пятилетний период.

Результаты исследования

Отмечено, что частота летальности на фоне этого грозного осложнения ПГ не может отражать реальной картины, составив всего 10,1% (195 больных), что по видимому связано с выпиской пациентов в тяжелом состоянии по настоянию родственников. Напротив, показатель послеоперационной летальности оказался истинным и соответствовал данным литературы. Так, из 46 оперированных больных умерло 18, что составило 39,1% (Табл. 1). Следует отметить, что по всем рассматриваемым филиалам хирургическая активность оказалась крайне низкой, тогда как даже при развитой эндоскопической службе, доля открытых операций должна быть намного выше, особенно для пациентов с суб- и компенсированным течением ЦП ввиду высокого риска рецидива геморрагического синдрома.

Что касается субфилиалов в рассматриваемых трех областях, то объем оказанной инструментально-оперативной помощи составил всего по 0,2% (12 пациентов из 4853 поступивших за 2012–2016 гг. больных) для эндоскопических вмешательств и открытых операций, что требует более активного внедрения в этих медицинских учреждениях как эндоскопических методик гемостаза, так и традиционных вмешательств (Табл. 2). По числу поступивших больных субфилиалы в 2,5 раза превосходят

областные центры и, соответственно, помимо их непосредственного технического развития требуется соблюдение вертикали в организации качественной медицинской помощи, а именно направление пациентов с успешным гемостазом в специализированные медицинские подразделения областного и республиканского уровня для дальнейшего обследования и выбора тактики лечения.

В целом по трем областям ежегодно с кровотечением из ВРВПЖ госпитализируется от 1292 до 1411 пациентов (Табл. 3).

Всего за пять лет поступило 6784 больных, из них только в 13,9% (946 пациентов) случаев выполнены различные эндоскопические вмешательства и у 0,8% (54 больных) – оперативное лечение. При этом частота послеоперационной летальности составила 38,9% (21), а показатель общей летальности – 12,6% (855).

Если рассматривать указанные показатели в общей структуре всех больных по Андижанской, Наманганской и Ферганской областям, то можно отметить следующее (Табл. 4).

Наибольшая доля пришлась на Ферганскую область – 3681 больной за 2012–2016 гг. – 54,3%, 28,0% (1902 больных) – госпитализировано медицинские учреждения Наманганской области и 17,7% (1201 пациент) – в Андижанской области. На Рис. 1 приведены основные показатели по рассматриваемым областям.

Так, распределение доли выполненных эндоскопических вмешательств показало, что наиболее часто эти

Табл. 1. Количество больных, поступивших с кровотечением из ВРВПЖ в филиалы РНЦЭМП Ферганской долины и структура выполненных вмешательств

Количество больных	2012		2013		2014		2015		2016		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%								
С кровотечением из ВРВПЖ	248	100%	265	100%	422	100%	464	100%	532	100%	1931	100%
Выполнена склеротерапия	58	23,4%	68	25,7%	66	15,6%	41	8,8%	48	9,0%	281	14,6%
Выполнено лигирование	0	0,0%	0	0,0%	58	13,7%	72	15,5%	150	28,2%	280	14,5%
Выполнена диатермокоагуляция	60	24,2%	65	24,5%	74	17,5%	84	18,1%	90	16,9%	373	19,3%
Все эндоскопические вмешательства	118	47,6%	133	50,2%	198	46,9%	197	42,5%	288	54,1%	934	48,4%
Оперировано	9	3,6%	13	4,9%	12	2,8%	6	1,3%	6	1,1%	46	2,4%
Общая летальность	41	16,5%	48	18,1%	43	10,2%	35	7,5%	28	5,3%	195	10,1%
Летальность после операций	2	0,8%	6	2,3%	3	0,7%	1	0,2%	6	1,1%	18	39,1%

Табл. 2. Количество больных, поступивших с кровотечением из ВРВПЖ в субфилиалы РНЦЭМП Ферганской долины и структура выполненных вмешательств

Количество больных	2012		2013		2014		2015		2016		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%								
С кровотечением из ВРВПЖ	1163	100%	1027	100%	954	100%	914	100%	795	100%	4853	100%
Выполнена склеротерапия	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Выполнено лигирование	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	0,7%	6	0,8%	12	0,2%
Выполнена диатермокоагуляция	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Все эндоскопические вмешательства	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	0,7%	6	0,8%	12	0,2%
Оперировано	0	0,0%	4	0,4%	3	0,3%	1	0,1%	0	0,0%	8	0,2%
Общая летальность	158	13,6%	128	12,5%	139	14,6%	140	15,3%	95	11,9%	660	13,6%
Летальность после операций	0	0,0%	1	0,1%	1	0,1%	1	0,1%	0	0,0%	3	37,5%

Табл. 3. Сводное количество больных с кровотечением из ВРВПЖ, поступивших в медицинские учреждения Ферганской долины

Количество больных	2012		2013		2014		2015		2016		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%								
С кровотечением из ВРВПЖ	1411	100%	1292	100%	1376	100%	1378	100%	1327	100%	6784	100%
Выполнена склеротерапия	58	4,1%	68	5,3%	66	4,8%	41	3,0%	48	3,6%	281	4,1%
Выполнено лигирование	0	0,0%	0	0,0%	58	4,2%	78	5,7%	156	11,8%	292	4,3%
Выполнена диатермокоагуляция	60	4,3%	65	5,0%	74	5,4%	84	6,1%	90	6,8%	373	5,5%
Все эндоскопические вмешательства	118	8,4%	133	10,3%	198	14,4%	203	14,7%	294	22,2%	946	13,9%
Оперировано	9	0,6%	17	1,3%	15	1,1%	7	0,5%	6	0,5%	54	0,8%
Общая летальность	199	14,1%	176	13,6%	182	13,2%	175	12,7%	123	9,3%	855	12,6%
Летальность после операций	2	0,1%	7	0,5%	4	0,3%	2	0,1%	6	0,5%	21	38,9%

Табл. 4. Распределение больных с кровотечением из ВРВПЖ по различным регионам Ферганской долины и структура выполненных вмешательств

Количество больных	2012		2013		2014		2015		2016		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%								
Андижанская область												
С кровотечением из ВРВПЖ	223	15,8%	188	14,6%	258	18,8%	256	18,6%	276	20,8%	1201	17,7%
Все эндоскопические вмешательства	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	8	0,6%	58	4,4%	66	1,0%
Оперировано	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Наманганская область												
С кровотечением из ВРВПЖ	382	27,1%	341	26,4%	388	28,2%	356	25,8%	435	32,8%	1902	28,0%
Все эндоскопические вмешательства	24	1,7%	28	2,2%	51	3,7%	46	3,3%	46	3,5%	195	2,9%
Оперировано	4	0,3%	8	0,6%	7	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	19	0,3%
Ферганская область												
С кровотечением из ВРВПЖ	806	57,1%	763	59,1%	730	53,1%	766	55,6%	616	46,4%	3681	54,3%
Все эндоскопические вмешательства	94	6,7%	105	8,1%	147	10,7%	149	10,8%	190	14,3%	685	10,1%
Оперировано	5	0,4%	9	0,7%	8	0,6%	7	0,5%	6	0,5%	35	0,5%
Всего												
С кровотечением из ВРВПЖ	1411	100%	1292	100%	1376	100%	1378	100%	1327	100%	6784	100%
Все эндоскопические вмешательства	118	8,4%	133	10,3%	198	14,4%	203	14,7%	294	22,2%	946	13,9%
Оперировано	9	0,6%	17	1,3%	15	1,1%	7	0,5%	6	0,5%	54	0,8%

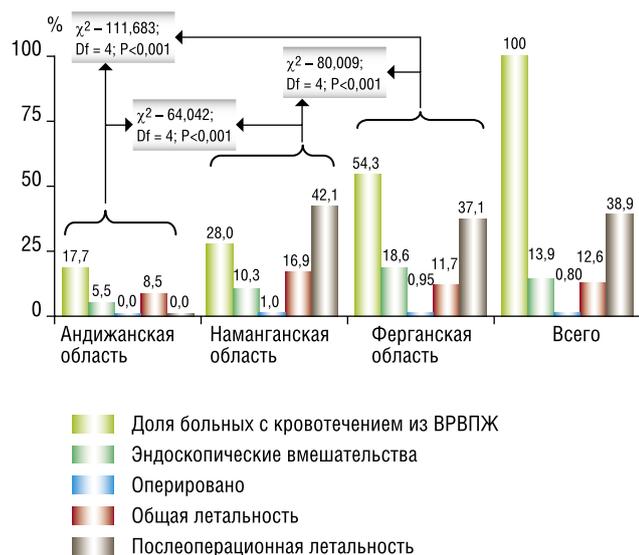


Рис. 1. Структура выполненных вмешательств у больных с кровотечением из ВРВПЖ в различных регионах Ферганской долины

методики применяются в Ферганской области – 18,6%, также как и открытые операции – 0,95% из всех поступивших пациентов, в свою очередь в Наманганской области эти показатели составили 10,3% и 1,0%, а в Андижанской только 5,5% эндоскопических вмешательств и полное отсутствие открытых операций. По критерию различия по оказываемой хирургической помощи больным с кровотечениями из ВРВПЖ оказались достоверными и составили для Ферганской и Андижанской областей: $\chi^2 - 111,683$; Df = 4; P<0,001; для Ферганской и Наманганской областей: $\chi^2 - 80,009$; Df = 4; P<0,001; для Наманганской и Андижанской областей: $\chi^2 - 64,042$; Df = 4; P<0,001, то есть с наибольшим показателем активности в медицинских учреждениях Ферганской области.

Выводы

Таким образом, в общей структуре всех больных, госпитализированных с кровотечением из ВРВПЖ на долю медицинских учреждений Ферганской области за 2012–2016 гг. пришлось 54,3% (ежегодно от 616 до 806 пациентов, всего 3681 больной), Наманганской области – 28,0% (ежегодно от 341 до 435 пациентов, всего

1902 больных) и Андижанской области – 17,7% (ежегодно от 188 до 276 пациентов, всего 1201).

В структуре оказываемой медицинской помощи отмечена достоверно большая хирургическая активность по эндоскопическим вмешательствам и открытым операциям в медицинских учреждениях Ферганской области (18,6% и 0,95%, в целом – 19,6%; $P < 0,001$ по отношению к другим областям), в Наманганской области эти показатели составили – 10,3% и 1,0%, соответственно, в целом – 11,3%, а в Андижанской области только 5,5% – эндоскопические вмешательства и отсутствие открытых операций).

Однако даже достоверное преимущество по выполненным вмешательствам в Ферганской области не может объективно отражать эффективность хирургической помощи. Бесспорно, с развитием областных филиалов и субфилиалов РНЦЭМП качество медицинской помощи значительно улучшилось. Об этом свидетельствует тот факт, что за последние пять лет в структуре всех обратившихся больных в областные филиалы приблизительно 50% выполнялись различные эндоскопические вмешательства, что, по сути, подразумевает не только остановку кровотечения, но и профилактику его рецидива на какой-либо период. В свою очередь, отсутствие этих манипуляций на уровне субфилиалов требует обязательного их развития, подготовки квалифицированных врачей-эндоскопистов, так как в эти звенья вертикали организации медицинской помощи поступает наибольшее количество больных.

С другой стороны, развитая эндоскопическая служба не должна быть последним звеном в этапном оказании качественной помощи, что обуславливает необходимость развития хирургической службы и соответственно внедрения и активного применения различных разобщающих операций при кровотечениях портальной гипертензии. Доля последних оказалась сравнительно малой в рассматриваемых звеньях областной хирургической службы.

И наконец, этапное лечение на уровне областного экстренного звена здравоохранения не может быть окончательным для большинства пациентов, так как геморрагический синдром портальной гипертензии характе-

ризуется не только высоким риском летальности уже при первом его эпизоде, но и высокой частотой рецидива в ближайший период с момента состоявшегося кровотечения из ВРВПЖ. Соответственно, при наличии показаний к проведению профилактических мероприятий, пациенты должны направляться в специализированные хирургические подразделения для продолжения обследования и выбора оптимальной тактики хирургического лечения. Примечательно, что в структуре всех пациентов с ПГ, госпитализированных в отделение хирургии портальной гипертензии и панкреатодуоденальной зоны РСЦХ им.акад.В.Вахидова, от 25% до 40% приходится именно на больных из различных регионов Ферганской долины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Figueiredo, A, Romero-Bermejo, F, Perdigoto, R., Marcelino, P. The End-Organ Impairment in Liver Cirrhosis: Appointments for Critical Care. // *Critical Care Research and Practice*, 2012. – Vol. 2012. – ID 539412. – 13 p.
2. Wiegand, J., Berg, T.: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis-part 1 of a series on liver cirrhosis. // *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2013. – Vol. 110, N 6. – P. 85–91.
3. Шерцингер, А.Г., Жигалова, С.Б., Мелкумов, А.Б., Манукьян, В.Г. Варикозное расширение вен желудка у больных портальной гипертензией: диагностика и лечение. // *Анн. хирург. гепатологии*. 2010; 15(3): 84–94. [SHercinger, A.G., Zhigalova, S.B., Melkumov, A.B., Manuk'yan, V.G. Varikoznoe rasshirenie ven zheludka u bol'nyh portal'noj gipertenziej: diagnostika i lechenie. // *Ann. hirur. gepatologii*. 2010; 15(3): 84–94].
4. Назыров, Ф.Г., Девятков, А.В., Бабаджанов, А.Х. Сводный анализ результатов и конкурентные перспективы портосистемного шунтирования у больных циррозом печени // *Анн. хирург. гепатологии*. 2015; 20(2): 31–40. [Nazyrov, F.G., Devyatov, A.V., Babadzhanov, A.H. Svodnyj analiz rezul'tatov i konkurentnye perspektivy portosistemnogo shuntirovaniya u bol'nyh cirrozom pecheni // *Ann. hirur. gepatologii*. 2015; 20(2): 31–40].
5. Stine, J.G., Shah, P.M., Cornella, S.L., Rudnick, S.R., Ghabril, M.S., Stukenborg G.J., Northup, P.G. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. // *World J Hepatol*. 2015 Nov 28; 7(27): 2774–2780.
6. Garcia-Tsao, G., Lim, J. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. // *American Journal of Gastroenterology*, 2009. – Vol. 104, N 7. – P. 1802–1829.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ КЛАССА C₅-C₆Темрезов М.Б.¹, Боташев Р.Н.*¹, Владимиров О.В.², Жерносенко А.О.³¹ Российская медицинская академия последипломного образования,
Черкесск² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь³ Туапсинская районная больница № 3, Туапсе

УДК: 616.114-007.64-08

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.29.47.008

Резюме. Представлены результаты лечения 68 пациентов с варикозной болезнью. Целью исследования была оценка эффективности радиочастотной абляции (РЧА) и комбинированной флебэктомии (КФЭ) при хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей класса C₅-C₆ по CEAP. При лечении больных хронической венозной недостаточностью (ХВН) с закрытыми трофическими язвами с применением РЧА получены результаты: «хороший» – у 15 (83,3%) пациентов, «удовлетворительный» – у 1 (5,6%) и «неудовлетворительный» – у 2 (11,2%) пациентов, после КФЭ – «хороший» – у 9 (64,3%) пациентов, «удовлетворительный» – у 2 (14,3%) и «неудовлетворительный» – у 3 (21,4%) пациентов. При лечении больных ХВН с открытыми трофическими язвами через 6 недель после РЧА трофические язвы полностью эпителизировались у 14 (70%) пациентов, уменьшились более чем на 50% – у 4 (20%), менее, чем на 50%, – у 2 (10%), в то время как после КФЭ полная эпителизация язвенного дефекта наступила у 8 (50%) пациентов, язвы уменьшились более, чем на 50% – у 5 (31,25%), менее, чем на 50% – у 3 (18,75%) пациентов. Рецидив язв через 1 год отмечен после РЧА в 11,2% случаев, после КФЭ – 20%.

Ключевые слова: варикозная болезнь, радиочастотная абляция, комбинированная флебэктомия, результаты лечения.

Введение

Проблема лечения больных трофическими язвами венозной этиологии весьма актуальна в связи с частотой патологии (в индустриально развитых странах 1–2% взрослого населения, а в РФ не менее 2,5–3 млн. человек) [1; 2; 4], а также длительным рецидивирующим течением, приводящими к снижению качества жизни и трудоспособности, и у 10% – к стойкой инвалидизации пациентов [3; 5]. Процент рецидивов при оперативном методе лечения составляет от 4,8% до 31,6%, а при консервативном – 15–100% [5; 7]. С современных позиций принято считать, что язвы при ХВН нижних конечностей характеризуются поливалентным механизмом развития, объединяющим расстройства венозного оттока, микроциркуляции, системного и местного ответа на микробную агрессию. Только комплексное воздействие позволяет добиться заживления язвенного дефекта с продолжительной ремиссией заболевания [6; 8]. Всё это свидетельствует о необходимости поиска новых и совершенствования имеющихся лечебных мероприятий, современных хирургических методик и способов консервативной терапии в этой области хирургии.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE OF CLASS C₅-C₆Темрезов М.Б.¹, Botashev R.N.*¹, Vladimirova O.V.², Zhernosenko A.O.³¹ State budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Health Ministry of Russia² Stavropol State Medical University³ Tuapse Regional Hospital

Abstract. Results of treatment of 68 patients with varicose veins. The aim of the study was to evaluate the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) and combined phlebectomy (CFE) in the surgical treatment of varicosity of the lower extremities of the C5-C6 class by CEAP. In the treatment of patients with chronic venous insufficiency (CVI) with closed trophic ulcers with RFA, the results were «good» in 15 (83,3%) patients, «satisfactory» in 1 (5,6%) and «unsatisfactory» in 2 (11,2%) patients, after CFT – «good» – in 9 (64,3%) patients, «satisfactory» – in 2 (14,3%) and «unsatisfactory» – in 3 (21,4%) patients. When treating patients with CVI with open trophic ulcers 6 weeks after RFA, trophic ulcers completely epithelized in 14 (70%) patients, decreased by more than 50% – in 4 (20%), less than 50%, in 2 (10%), whereas after CPE complete epithelialization of the ulcerative defect occurred in 8 (50%) patients, ulcers decreased by more than 50% – in 5 (31,25%), less than 50% – in 3 (18,75%) patients. Recurrence of ulcers after 1 year after RFA noted in 11,2% of cases, after MFE – 20%.

Keywords: varicose veins disease, radiofrequency ablation, miniphlebectomy, treatment results.

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности РЧА и КФЭ при варикозной болезни (ВБ), осложненной трофическими язвами.

Материал и методы

Для оценки эффективности РЧА при лечении варикозных язв проведено исследование, в которое были включены 68 пациентов с ХВН в стадии C₅ и C₆ по CEAP. Первая группа включала 32 (47,1%) пациента, трофическая язва у которых была закрытой, а вторая группа – 36 (52,9%) пациентов с открытой язвой. Критерием исключения были пациенты с посттромботической болезнью, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями артериальных сосудов и сердца, печени и почек, декомпенсированным сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями.

Возраст пациентов варьировал от 20 до 70 лет, в среднем составлял 54±8,2 года. Женщин было 51 (75,0%), мужчин – 17 (25,0%) (Табл. 1).

В клинической картине доминировали следующие симптомы: боль в области язвы 68 (100%) больных, чув-

* e-mail: renzik84@mail.ru

Табл. 1. Распределение пациентов класса С₅-С₆ по полу и возрасту (n = 68)

Пол	Возраст					Всего
	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Мужчины		2 (2,9%)	5 (7,4%)	7 (10,3%)	3 (4,4%)	17 (25,0%)
Женщины	4 (5,9%)	16 (23,5%)	15 (22,1%)	10 (14,7%)	6 (8,8%)	51 (75,0%)
Итого:	4 (5,9%)	18 (26,4%)	20 (29,5%)	17 (25,0%)	9 (13,2%)	68 (100%)

ство тяжести в ногах – 61 (89,7%), варикозные узлы подкожных вен – у 59 (86,7%), переходящий отек – у 54 (79,4%), гиперпигментация кожи – у 46 (70,6%), липодерматосклероз – у 44 (64,7%) пациентов.

Поражение в бассейне большой подкожной вены (БПВ) было у 50 (73,5%), малой подкожной вены (МПВ) – у 10 (14,7%), поражение двух стволов – у 8 (11,8%) пациентов. Поражение поверхностных вен на правой нижней конечности наблюдалось у 27 (39,7%) пациентов, левой – у 31 (45,6%), билатеральная локализация – у 10 (14,7%). Диаметр приустьевоего отдела ствола в среднем составил для БПВ 12,2±0,4 мм, МПВ 8,8±0,2 мм. Рефлюкс крови по БПВ у 11 (16,2%) больных был ограничен верхней третью, у 28 (41,2%) – нижней третью бедра и у 17 (25,0%) – верхней третью голени. Тотальная недостаточность БПВ отмечена у 12 (17,6%) больных. МПВ у 13 (19,1%) пациентов была трансформирована на протяжении верхней и у 55 (80,9%) – средней трети.

Несостоятельные перфорантные вены выявлены у 60 (88,2%) больных. В 55 (80,9%) наблюдениях перфорантные вены локализовались на голени (на медиальной – у 43 и у 12 – на задней поверхностях голени), у 3 (4,4%) – на бедре и у 2 (2,9%) – в области лодыжки. Диаметр перфорантных вен варьировал от 3,0 мм до 13,2 мм (в среднем 3,8±0,5 мм). Картирование несостоятельных перфорантных вен с патологическим кровотоком обосновывало дифференцированное лигирование только пораженных, гемодинамически значимых перфорантных вен, сохраняя интактные вены. Недостаточные перфорантные вены наиболее часто выявлялись в зонах обычного расположения перфорантов Коккетта и Бойда на голени и перфоранты Гюнтера на бедре, а также над участками гиперпигментации, индурации и в периульцерозных зонах. У 57 (95,0%) пациентов трофические язвы локализовались в области несостоятельных перфорантов Коккетта.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Excel 2007 (Windows). Анализ проводился с использованием программы «STATISTICA» 6,0.

Результаты и обсуждени

Из 32 пациентов с закрытой язвой у 12 (37,5%) пациентов длительность существования язвы была в среднем 3,5±1,2 месяца; после консервативного лечения

язвы закрылись в среднем за 6,4±3,6 месяцев до поступления в хирургический стационар, рецидива язвы не было. Остальные 20 (62,5%) пациентов с закрытой язвой имели более длительный анамнез с рецидивирующим течением (в среднем 10,4±4,2 месяца). У всех пациентов после очередного курса консервативного лечения в стационарных условиях язвы на голени закрывались, однако через 2–3 месяца наступал рецидив.

В группе пациентов с закрытой трофической язвой (С₅ по СЕАР) хирургическая тактика была следующей: без предварительной открытой кроссэктомии под тумесцентной анестезией была выполнена РЧА ствола БПВ у 18 (56,3%) пациентов (I подгруппа) по стандартной методике (2 цикла в приустьевом отделе и по 1 циклу на каждый ниже лежащий сегмент вены). Одномоментно у 5 из них выполнена РЧА ствола МПВ. Несостоятельные перфорантные вены у этих же больных через дополнительные пункционные доступы подвергнуты РЧА по стандартной методике. У 14 (43,7%) пациентов (II подгруппа) выполнена комбинированная флебэктомия по стандартной методике (у 10 – БПВ, у 4 – МПВ), которая включала кроссэктомия паховым доступом, стриппинг инвагинационным способом БПВ до нижней границы рефлюкса. Недостаточность перфорантных вен устранялась пересечением их по Коккетту. Варикозно расширенные притоки в обеих группах склерозировали по методике Tessari или использовали минифлебэктомию с помощью крючка Мюллера. В послеоперационном периоде пациентам назначали 2 класс эластической компрессии нижних конечностей и назначали микронизированный диосмин по 1000 мг в сутки в течение 2-х месяцев. Антитромботическая профилактика включала назначение в течение 1 месяца Вессел Дуэ Ф 250 ЛЕ 2 раза/сутки и кардиомагнила – 75 мг.

В раннем послеоперационном периоде у 32 пациентов выявлено 15 осложнений (Табл. 2).

У 2 (6,2%) пациентов после КФЭ по стандартной методике было отмечено нагноение послеоперационных ран, еще у 2 (6,2%) – имелись гематомы на нижних конечностях. У 1 (3,1%) больного наступила лимфорея, еще у одного – выявлен тромбоз глубоких вен тиббиального сегмента. Парестезии по внутренней поверхности голени выявлены у 4 (12,5%) пациентов. После РЧА по 1 (3,1%) разу наблюдались гематомы на нижних конечностях,

Табл. 2. Послеоперационные осложнения у пациентов класса С₅

Осложнения	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 14)	P
Гематомы	1 – 3,1%	2 – 6,2%	<0,05
Нагноение раны	–	2 – 6,2%	
Лимфорея	–	1 – 3,1%	
Тромбоз глубоких вен	1 – 3,1%	1 – 3,1%	
Парестезии	2 – 6,2%	4 – 12,5%	<0,05
Тромбофлебит коаг. вены	1 – 3,1%	–	
Итого:	5 (15,5%)	10 (31,1%)	

тромбоз глубоких вен голени и тромбоз флебит коагулированной вены. Парестезии по внутренней поверхности голени выявлены у 2 (6,2%) пациентов. Боли в нижней конечности отмечали все пациенты обеих подгрупп, но интенсивность и продолжительность болевого синдрома были выраженными у больных после КФЭ.

При контрольном ультразвуковом обследовании в период с 1 до 7 суток у 1 (5,6%) пациента после РЧА в стволе БПВ отмечены зоны пристеночного сохраненного кровотока диаметром 3–4 мм протяженностью от 0,5 см до 1,5 см без вертикального ретроградного кровотока по стволу, а у 15 (83,3%) была полная облитерация ствола БПВ. Через 1 месяц, через 1 год – полная облитерация ствола БПВ выявлена у всех 16 (88,9%) пациентов. У 2 (11,2%) пациентов установлена полная реканализация ствола БПВ с ретроградным кровотоком с наличием рецидива варикозного синдрома, а также трофической язвы в области медиальной лодыжки.

Таким образом, отдаленные результаты оценены следующим образом: «хороший» – у 15 (83,3%) пациентов, «удовлетворительный» – у 1 (5,6%) и «неудовлетворительный» – у 2 (11,2%) пациентов.

Ультразвуковое обследование пациентов после КФЭ через 1 месяц, через 1 год показало у 2 (14,3%) пациентов длинную культю ствола БПВ, а у 9 (64,3%) была полная отсутствие ствола БПВ. У 3 (21,4%) пациентов был установлен рецидив вертикального рефлюкса ствола БПВ по притокам от соустья с ретроградным кровотоком и с наличием рецидива варикозного синдрома, а также трофической язвы в области медиальной лодыжки.

Таким образом, после КФЭ отдаленные результаты оценены следующим образом: «хороший» – у 9 (64,3%) пациентов, «удовлетворительный» – у 2 (14,3%) и «неудовлетворительный» – у 3 (21,4%) больных.

У 36 (52,9%) пациентов второй группы (C₆ по СЕАР) имелась открытая язва. Длительность существования трофических язв была от 6 до 48 месяцев, в среднем – $16,8 \pm 4,5$ месяцев, у 18 (50,0%) пациентов была впервые образовавшаяся язва, еще у 18 (50,0%) – язва рецидивирующая. У 24 (66,7%) пациентов трофические язвы локализовались в области медиальной лодыжки, у 7 (19,4%) – на внутренней или наружной поверхностях голени и у 5 (13,9%) – были циркулярные язвы на голени. Площадь трофической язвы была от 8,2 см² до 120 см², в среднем составила $7,8 \pm 4,5$ см². У половины пациентов площадь трофической язвы превышала 18 см².

При микробиологическом исследовании отделяемого с поверхности язвы в 26 (72,2%) случаях высевались *staphylococcus aureus*, в 6 (16,7%) – *proteus mirabilis vulgaris* и в 4 (11,1%) – *streptococcus*. Нередко в язвенном дефекте наблюдались одновременно все стадии раневого процесса, что затрудняло выбор целенаправленного метода местного лечения. У 5 (13,9%) пациентов преобладала фаза воспаления, у 8 (22,2%) – фаза эпителизации и у 23 (63,9%) – фаза экссудации.

Пациенты с открытой трофической язвой (n = 36) были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу включены 20 (55,6%) пациентов, которым выполнена РЧА стволов БПВ и МПВ в качестве основного этапа хирургического лечения ВБ с соблюдением принципов миниинвазивных вмешательств. Вторую составили 16 (44,4%) пациентов, которым была выполнена КФЭ по общепринятой стандартной методике.

Лечение всех пациентов начинали с комплекса консервативных мероприятий с целью купирования воспаления, санации язвы, коррекции микроциркуляторных нарушений, лечения сопутствующих заболеваний, а также подготовки пациента к операции. В случаях обильной экссудации с поверхности язвы использовали перевязки с 0,25% раствором нитрата серебра и фурацилина. На язву накладывали синтетические сорбирующие и очищающие язвенную поверхность покрытия (аллевин, карбонет). В последующих стадиях раневого процесса использовали покрытия, защищающие поверхность язвы от вторичного инфицирования и стимулирующие регенеративные процессы (тегадерм, солкосерил, воскопран с метилурацилом). Эти мероприятия позволили добиться санации язвы и окружающих тканей перед хирургическим вмешательством. Для профилактики гнойных осложнений назначали антибактериальные препараты широкого спектра действия (цефтриаксон 2 г 1 раза в сутки внутривенно в течение 3 дней до и в течение 5 дней после операции).

Пациентов 1 подгруппы для ликвидации верхнего и вертикального венозного рефлюкса выполнена: у 20 пациентов без предварительной кроссэктомии выполнена РЧА БПВ и у 4 больных – РЧА ствола МПВ. Притоки БПВ у 20 пациентов и МПВ у 2 пациентов удалось подвергнуть РЧА благодаря их диаметру от 4 до 7 мм. У остальных пациентов под контролем УЗИ выполнена склерооблитерация по методике Tessari. Несостоятельные перфоранты у 20 пациентов были размерами более 3 мм, они ликвидированы с помощью РЧА специальным стилетом.

У 16 пациентов 2 подгруппы выполнена КФЭ по стандартной методике. Первым этапом выполняли кроссэктомию. Основной ствол БПВ был удален на зонде инвагинационным способом. Варикозно измененные притоки удаляли по Варади-Мюллеру, а несостоятельные перфорантные вены перевязывали надфасциально по Коккетту.

После операции продолжали весь комплекс консервативного лечения, включая контрольный осмотр с УЗИ через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты лечения пациентов с трофической язвой оценивали по следующим критериям: хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный. Результат определялся как хороший при эпителизации всей язвы, отсутствии прогрессирования основного заболевания и рецидива язвы, а также полном восстановлении тру-

деспособности. Результат расценивали как удовлетворительный при положительной динамике основного заболевания, частичном заживлении язвы, перешедшей в стадию эпителизации, а также частичном восстановлении трудоспособности. При отсутствии положительной динамики в течении трофической язвы и основного заболевания, а также инвалидизации пациента результат считали неудовлетворительным.

В раннем послеоперационном периоде назначали диклофенак 3,0 мл внутримышечно 2 раза в сутки или кетонал 2,0 мл 3 раза в сутки в течение 3–5 дней, а также Детралекс по 500 мг 2 раза в сутки, продолжали антибиотикотерапию (цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в течение 5 дней, некоторым добавлялся метронидазол 100 мл до 3 раз в день 5 дней). Язвенный дефект обрабатывали растворами антисептиков (хлоргексидин, мирамистин и 3% борный спирт), а также использовали раневое покрытие ИнтраСайт-гель.

В раннем послеоперационном периоде отмечены 17 осложнений у 36 пациентов, у 5 – по 2 и более одновременно (Табл. 3).

У 2 (5,5%) пациентов 2 подгруппы отмечено нагноение послеоперационных ран, еще у 2 (5,5%) – наступила лимфорея из паховой послеоперационной раны. Купировали истечение лимфы в течение 7–10 дней дренированием и постоянной компрессией нижней конечности. Подкожные гематомы на нижних конечностях наблюдались у 1 (2,8%) пациента 1 подгруппы, что, по-видимому, связано с тумесцентной анестезией и микроперфорацией вены лазерным лучом, и у 3 (22,7%) пациентов 2 подгруппы, что объясняется более травматичным хирургическим вмешательством. Тромбоз глубоких вен голени, подтвержденный дуплексным сканированием, развился у 1 (2,8%) пациента 1 и 2 подгрупп. Явления тромбоза через 2 недели регрессировали на фоне терапии ривароксабаном (по 15 мг в течение 15 дней). Парестезии по внутренней поверхности голени выявлены у 2 (5,5%) пациентов после РЧА и у 4 (11,2%) после КФЭ. Они регрессировали в течение 2–3 месяцев без дополнительной терапии.

Важным показателем эффективности лечения является наличие и выраженность болевого синдрома. Боли в нижней конечности отмечали пациенты обеих подгрупп. Однако, интенсивность и продолжительность болевого синдрома были более выраженными во 2 подгруппе пациентов. Учитывая разную интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде, пациенты 1 подгруппы получали кетопрофен в таблетках (100 мг) в течение 5 дней, а пациенты 2 подгруппы – внутримышечно раствор кеторолака (30% – 1 мл) в течение 5–7 дней.

Эффективность лечения оценивали по трем критериям: заживление язвы, ее уменьшение более чем на 50%, менее чем на 50%. Измерения проводились через 6 недель после операции.

Проведенное исследование показало, что площадь трофических язв уменьшилась у всех пациентов. Однако у пациентов 1-й подгруппы положительный эффект те-

Табл. 3. Послеоперационные осложнения у пациентов класса С₆

Осложнения	Подгруппа 1 (n = 20)	Подгруппа 2 (n = 16)	P
Гематомы	1 – 2,8%	3 – 8,4%	<0,05
Нагноение раны	–	2 – 5,5%	
Лимфорея	–	2 – 5,5%	
Тромбоз глубоких вен	1 – 2,8%	1 – 2,8%	<0,05
Парестезии	2 – 5,5%	4 – 11,2%	<0,05
Тромбофлебит коаг. вены	1 – 2,8%	–	
Итого:	5 (13,9%)	12 (33,3%)	

рапии был более выраженным: через 6 недель после оперативного вмешательства трофические язвы полностью эпителизировались у 14 (70%) пациентов, уменьшились более чем на 50% – у 4 (20%), менее чем на 50% – у 2 (10%), в то время как у пациентов 2-й подгруппы полная эпителизация язвенного дефекта наступила у 8 (50%) пациентов, язвы уменьшились более, чем на 50% – у 5 (31,25%), менее, чем на 50% – у 3 (18,75%) пациентов.

Одними из важных характеристик метода лечения является время пребывания в стационаре и длительность нетрудоспособности пациента. В 1 подгруппе эти показатели составили 32,5±0,5 койко-дня и 45,2±0,4 дней нетрудоспособности, тогда как во 2-й подгруппе, соответственно, 46,2±1,2 койко-дня и 67±1,3 дня нетрудоспособности (p<0,05). Следовательно, у пациентов после РЧА длительность пребывания в стационаре на 2 недели, а количество дней нетрудоспособности на 3 недели меньше, чем в подгруппе пациентов после КФЭ.

Отдаленные результаты лечения сроком до 1 года удалось изучить у всех пациентов. В 1 подгруппе получены следующие результаты: хороший – у 15 (75%) пациентов, удовлетворительный – у 3 (15%), неудовлетворительный – у 2 (10%) пациентов. Неудовлетворительный результат был обусловлен полной реканализацией ствола БПВ с ретроградным кровотоком, рецидивом варикозного синдрома и трофической язвы. После КФЭ отмечен хороший результат у 9 (56,25%) пациентов, удовлетворительный – у 4 (25%) и у 3 (18,75%) пациентов результат неудовлетворительный в связи с рецидивом язвы через 10–12 месяцев после операции. Причиной рецидива варикозного синдрома и трофической язвы в области внутренней лодыжки явились несостоятельные перфорантные вены на голени, что, по-видимому, связано с техническими погрешностями при проведении операции.

Выводы

1. При лечении пациентов с ХВН с закрытыми трофическими язвами с применением РЧА получены результаты: «хороший» – у 15 (83,3%) пациентов, «удовлетворительный» – у 1 (5,6%) и «неудовлетворительный» – у 2 (11,2%) пациентов, после КФЭ – «хороший» – у 9 (64,3%) пациентов, «удовлетворительный»

- у 2 (14,3%) и «неудовлетворительный» – у 3 (21,4%) пациентов.
- При лечении пациентов с ХВН с активными трофическими язвами через 6 недель после РЧА трофические язвы полностью эпителизировались у 14 (70%) пациентов, уменьшились более чем на 50% – у 4 (20%), менее, чем на 50%, – у 2 (10%), в то время как после КФЭ полная эпителизация язвенного дефекта наступила у 8 (50%) пациентов, язвы уменьшились более, чем на 50% – у 5 (31,25%), менее, чем на 50% – у 3 (18,75%) пациентов. Рецидив язв через 1 год отмечен после РЧА в 11,2% случаев, после КФЭ – в 20%.
 - Результаты комплексного хирургического лечения пациентов с ХВН класса C₅-C₆ показали более высокую эффективность применения РЧА по сравнению с КФЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бокерия, Л.А., Михайличенко, М.В., Коваленко, В.И. Оптимизация хирургического лечения больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей // Российский медицинский журнал. 2015. № 1, С. 23–28. [Bokeriya, L.A., Mihajlichenko, M.V., Kovalenko, V.I. Optimizaciya hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh s varikoznoj bolezn'yu ven nizhnih konechnostej // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. № 1, S. 23–28].
- Кириенко, А.И., Золотухин, И.А., Юмин, С.М. Результаты лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен в реальной клинической практике: данные программы СПЕКТР //Флебология. 2014. 2. 8.2, С. 9–16. [Kirienko, A.I., Zolotuhin, I.A., YUmin, S.M. Rezul'taty lecheniya pacientov s hronicheskimi zabolevaniyami ven v real'noj klinicheskoy praktike: dannye programmy SPEKTR //Flebologiya. 2014. 2. 8.2, S. 9–16].
- Субботин, Ю.Г., Шульгина, Л.Э. Частота возникновения и факторы риска тромботических осложнений после хирургического лечения варикозной болезни // Флебология. 2014. 2.8.2, С. 80–81. [Subbotin, YU.G., SHul'gina, L.E. CHastota vzniknoveniya i faktory riska tromboticheskikh oslozhnenij posle hirurgicheskogo lecheniya varikoznoj boleznii // Flebologiya. 2014. 2.8.2, S. 80–81].
- Эффективность различных методов лечения изолированного варикозного расширения вен в аспекте сберегательной хирургии /А.А. Малинин, Прядко С.И., Дюржанов А.А. и др. //Флебология. 2014. 2.8.2, С. 145–145. [Effektivnost' razlichnyh metodov lecheniya izolirovannogo varikoznogo rasshireniya ven v aspekte sberegatel'noj hirurgii /A.A. Malinin, Pryadko S.I., Dyurzhanov A.A. i dr. //Flebologiya. 2014. 2.8.2, S. 145–145].
- Бокерия, Л.А., Коваленко, В.И., Михайличенко, М.В. Дифференцированный выбор метода профилактики тромботических осложнений при хирургическом лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей // Флебология. 2014. 2.8.2, С. 2:72. [Bokeriya, L.A., Kovalenko, V.I., Mihajlichenko, M.V. Differencirovannyj vybor metoda profilaktiki tromboticheskikh oslozhnenij pri hirurgicheskom lechenii bol'nyh s varikoznoj bolezn'yu nizhnih konechnostej // Flebologiya. 2014. 2.8.2, S. 2:72].
- Миниинвазивные хирургические технологии в лечении варикозной болезни: трёхлетнее ретроспективное клинико-экономическое сравнение / Б.А. Веселов, Е.П. Бурлева и др. // Флебология. 2011. Т.1, С. 16–21. [Miniinvazivnye hirurgicheskie tekhnologii v lechenii varikoznoj boleznii: tryohletnee retrospektivnoe kliniko-ekonomicheskoe sravnenie / B.A. Veselov, E.P. Burleva i dr. // Flebologiya. 2011. T.1, S. 16–21].
- Комплексное хирургическое лечение варикозной болезни в стационаре одного дня /А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, А.С. Волков и др. // Флебология. 2014. 2.8.2, С. 57–57. [Kompleksnoe hirurgicheskoe lechenie varikoznoj boleznii v stacionare odnogo dnya /A.I. SHimanko, M.D. Dibirov, A.S. Volkov i dr. // Flebologiya. 2014. 2.8.2, S. 57–57].
- Удаление варикозно-измененных притоков большой подкожной вены приводит к исчезновению рефлюкса по её стволу (предварительные результаты перспективного исследования) / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Е.С. Ан и др. // Флебология. 2014. 2.8.2, С. 38–39. [Udalenie varikozno-izmenennyh pritokov bol'shoj podkozhnoj veny privodit k ischeznoventu refluksa po eyo stvolu (predvaritel'nye rezul'taty perspektivnogo issledovaniya) / I.A. Zolotuhin, E.I. Seliverstov, E.S. An i dr. // Flebologiya. 2014. 2.8.2, S. 38–39].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЯЗВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Нишанов Ф.Н.*^{*}, Нишанов М.Ф., Хожиметов Д.Ш., Робиддинов Б.С.

Андижанский Государственный медицинский институт, Андижан,
Республика Узбекистан

УДК: 616.342-002.44-06-08-035
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.86.49.009

Резюме. Проанализированы результаты хирургического лечения 307 пациентов с сочетанными осложнениями ЯБДПК.

Больных в зависимости от примененной диагностической и хирургической тактики условно разделили на 2 группы. Первую контрольную группу составили 168 (54,7%) пациентов, которым были выполнены «традиционные» варианты резекции желудка, вторую основную группу составили 139 (45,3%) пациентов, которым были выполнены модифицированные варианты резекции желудка.

Ключевые слова: резекция, язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, стеноз, пенетрация.

Снижению заболеваемости язвой двенадцатиперстной кишки (ДПК) способствовала возможность для широких слоев населения принимать современное комплексное консервативное лечение как амбулаторно, так и в условиях специализированного стационара, но эти труды, к сожалению, не снижают частоты ее осложнений, требующих хирургического вмешательства. По данным различных авторов количество осложнений язвенной болезни ДПК колеблется от 8 до 15% от общего числа больных с гастродуоденальными язвами [2; 3; 5; 6; 8].

В широком спектре осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДПК) особенно грозными и недостаточно изученными являются сочетанные осложнения. По данным различных авторов частота сочетанных осложнений колеблется от 25 до 30% от общего числа больных с осложненными гастродуоденальными язвами [1; 4; 7; 9].

Цель исследования

Улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с сочетанными осложнениями язв ДПК путем органосохраняющих операций с применением однорядного шва.

Материалы и методы

На базе кафедры хирургии Андижанского государственного медицинского института по поводу осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) было оперировано 1135 пациентов. Из них 307 пациентов составили больные с сочетанными осложнениями ЯБДПК, которые и вошли в материалы данного исследования.

SURGICAL TACTICS IN COMBINED COMPLICATIONS OF DUODENAL ULCERS

Nishanov F.N.*^{*}, Nishanov M.F., Khozhimetov D.Sh., Robiddinov B.S.

Andijan State Medical Institute The Republic of Uzbekistan

Abstract. The authors analyze the results of the surgical treatment of 307 patients with combined complications of PUD.

Patients were divided into 2 groups depending on the applied diagnostic and surgical tactics. The first control group consisted of 168 (54.7%) patients who underwent "traditional" gastrectomy options, the second main group comprised 139 (45.3%) patients who underwent modified versions of stomach resection.

Keywords: resection, peptic ulcer, duodenum, stenosis, penetration.

Больных в зависимости от примененной диагностической и хирургической тактики условно разделили на 2 группы. Первую контрольную группу составили 168 (54,7%) пациентов, которые были оперированы в первом периоде (1991–1996 гг. включительно). Вторую основную группу составили 139 (45,3%) пациентов, которые были оперированы во втором периоде (2010–2015 гг. включительно). В первой группе больных были выполнены «традиционные» варианты резекции желудка. Пациентам второй группы были выполнены модифицированные варианты резекции желудка.

В контрольной группе мужчин составило 103 (61,3%) больных, женщин – 65 (38,7%), в основной группе мужчин составило 96 (69,1%) больных, женщин – 43 (30,9%).

В исследуемых группах больных 46 (14,9%) составили пациенты молодого возраста 20–44, и большинство 198 (64,5%) составили больные в возрасте от 45 до 59 лет, т.е. в наиболее трудоспособном возрасте.

Длительность язвенного анамнез колебалась от 1 до 21 года и более, в среднем 6,1 лет, причем анамнез более 5 лет отмечен в среднем у 32,9% больных.

Характер и частота сочетанных осложнений язв ДПК у больных исследуемых групп представлены в таблице 1.

В контрольной группе больных сочетанные осложнения кровотечение+стеноз выявлены в 14 (8,4%) случае, кровотечение+пенетрация в ближайшие органы в 17 (10,2%) случае, пенетрация+стеноз в 29 (17,3%) случае, пенетрация+перфорация 44 (26,2%) случае и сочетанные осложнение перфорация+стеноз было выявлено в 56 (33,3%) случаях, пенетрация+перфорация +кровоте-

* e-mail: nmhc@mail.ru

Табл. 1. Характер и частота сочетанных осложнений язв ДПК

Характер сочетанных язв ДПК	Группы больных				Всего	
	Контрольная		Основная		абс	%
	абс	%	абс	%		
Кровотечение+стеноз	14	8,4	12	8,6	26	8,5
Кровотечение+пенетрация	17	10,2	15	10,8	32	10,4
Пенетрация+стеноз	29	17,3	23	16,5	52	16,9
Пенетрация+перфорация	44	26,2	36	25,9	80	26,1
Перфорация+стеноз	56	33,3	49	35,4	105	34,2
Пенетрация+перфорация+кровотечение	5	2,9	3	2,2	8	2,6
Пенетрация+перфорация+кровотечение+стеноз	3	1,8	1	0,7	4	1,3
Всего больных	168	100	139	100	307	100

чение в 5 (2,9%) и пенетрация+перфорация+кровотечение+стеноз было выявлено в 3 (1,8%) случаях.

В основной группе больных сочетанные осложнения кровотечения+стеноз выявлены в 12 (8,6%) случаев, кровотечения+пенетрация в ближайшие органы – в 15 (10,8%) случаях, пенетрация+стеноз – в 23 (16,5%) случаях, пенетрация+перфорация – 36 (25,9%) случаев и сочетанные осложнения перфорация+стеноз были выявлены в 49 (35,4%) случаях, пенетрация+перфорация+кровотечение – в 3 (2,2%) и пенетрация+перфорация+кровотечение+стеноз были выявлены в 1 (0,7%) случаев.

В программу инструментального обследования больных до операции входило выполнение эзофагогастродуоденоскопии (эндоскоп фирмы PENTAX OS-A79), рентгенконтрастного и ультразвукового исследования. Из лабораторных исследований наряду с обычными клиническими и биохимическими анализами крови и мочи исследовали свертывающую систему крови.

Результаты исследования и обсуждения

Проведенное эндоскопическое исследование показало, что наиболее часто в 191 (62,2%) случаях была поражена передняя стенка луковицы ДПК, в 45 (14,6%) случаях – задняя стенка и в 71 (23,2%) случаях боковая стенка ДПК.

При рентгенологическом исследовании в области локализации ДЯ у 247 (80,4%) больных определяли известный симптом «ниши» или же конвергенцию складок слизистой на месте язвенно-рубцовой деформации. Деформация луковицы ДПК определялась у 231 больных (75,2%).

Определяли состояние эвакуаторной функции желудка, которая характеризовалась временем опорожнения желудка. Различали ускоренную (время опорожнения менее 1 часа), нормальную (½-2 часа) и замедленную эвакуацию (более 2 часов).

Больных готовили к операции в течение 7–10 суток. За этот период проводилась комплексная противоязвенная терапия, коррегировались нарушения функций

Табл. 2. Количество ранних «специфических» осложнений у больных контрольной группы в зависимости от вида РЖ

Виды дренирующих Желудок операций	несост		квот.		нар. МЭФ		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ГДА по Б-1, n = 72	–	–	3	4,2	4	5,6	7	9,7
ТЛА по Хачиеву, n = 5	–	–	–	–	1	20,0	1	20,0
ТЛА по Габерер-Финнею, n = 34	–	–	1	2,9	3	8,8	4	11,7
ГЭА по Гофм.-Финст., n = 43	4	9,3	2	4,6	4	9,3	10	23,3
ГЭА по Бальфур, n = 6	–	–	1	16,6	1	16,6	2	33,4
ГЭА по Ру-Ибадову, n = 8	–	–	1	12,5	1	12,5	2	25,0
Всего, n = 168	4	2,4	8	4,7	14	8,4	26	15,5

жизненно важных органов, а также восполнялись резервы организма путем внутривенных инфузий солевых и белковых растворов, назначения витаминов и т.д.

В контрольной группе больных применялись следующие варианты анастомозов при «традиционной» РЖ: ГДА по Бильрот-I; ТЛА по Габерер-Финнею; ТЛА по Хачиеву; ГЭА по Гофмейстер-Финстерер; ГЭА по Бальфур; ГЭА по Ру.

В таблице 2 представлено количество возникших ранних послеоперационных «специфических» осложнений в контрольной группе в зависимости от вида выполненной операции.

Как видно из таблицы, в контрольной группе больных несостоятельность культи ДПК наблюдалась в 4 (2,4%) случаях, кровотечение из зоны анастомоза – в 8 (4,7%) случаях и нарушения моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) – в 14 (8,4%) случаях. В контрольной группе больных осложнения, связанные с оперативным вмешательством, в общем количестве составили 26 (15,5%).

В основной группе больных применялись следующие варианты дренирования при модифицированной РЖ: ГДА по Бильрот-I-Габерер; ТЛА по Габерер-Финнею; ТЛА по Хачиеву; ГЭА по Габерер-Гофмейстер-Финстерер; ГЭА по Габерер-Ру-Ибадову.

Модифицированная РЖ по Бильрот-I-Габерер

Верхне-срединная лапаротомия. После ревизии верхнего этажа брюшной полости производится операция Стронга. Намечают границы резекции желудка, оценивают состояние ДПК, патоморфологические изменения, расположение язвы и возможность ее удаления, а также возможный тип анастомоза. Затем строго пристеночно мобилизуют желудок и ДПК по Кохеру. Производят селективную ваготомию выше уровня намечаемой резекции до пищевода. Со стороны большой кривизны на удаляемую часть желудка перпендикулярно его оси накладываемся желудочный жом на расстояние 5–6 см, не доходя до малой кривизны. Со стороны малой кривизны навстречу первому накладываем второй жом под углом к

оси желудка в 45°. После этого производится пересечение малой кривизны под вторым жомом с наложением вворачивающих узловых серозно-мышечно-подслизистых швов в один ряд. Затем на 5–6 мм проксимальнее первого жома рассекается серозная оболочка, и вкруговую накладывают гофрирующие мышечно-подслизистые швы, уменьшая диаметр выходного отдела желудка до 2,5–3 см. Между жомом и наложенными швами культи желудка отсекается. Далее между культей желудка и задней стенкой ДПК ниже язвы накладывают серозно-мышечные узловы швы. Над ними антральная часть желудка и часть ДПК с язвой удаляются. Затем однорядным узловым серозно-мышечно-подслизистым швом создается передняя губа анастомоза. Место стыка трех швов на малой кривизне укрепляется «П»-образным швом. В завершение анастомоз проверяется на герметичность и проходимость.

Следует отметить, что ограничение резекции желудка только удалением антрума способствует сохранению большей части желудка, и, следовательно, позволяет наложить гастродуоденоанастомоз без натяжения швов.

Модифицированная РЖ по Гофмейстер-Финстерер

При модифицированной РЖ по Гофмейстер-Финстерер применяли усовершенствованные методы ушивания культи ДПК. Мы пересмотрели оперативную технику и пришли к заключению, что она должна обеспечивать надежность укрытия культи при минимальной травматичности.

У больных основной группы применили 2 усовершенствованных метода ушивания культи, что дало возможность максимально экономно использовать ткани ДПК, а укрытие культи при минимальном натяжении тканей и небольшой мобилизации культи почти исключает нарушение ее кровоснабжения. Использование внутреннего дренирования культи обеспечивает надежность методик в плане профилактики несостоятельности швов культи ДПК.

Модификация укрытия культи, которую мы применяем при неосложненных и стенозирующих язвах луковицы ДПК. При ушивании культи ДПК вначале накладывают 2 боковых серозно-мышечных шва.

После завязывания швов боковые стороны культи ДПК инвагинируются вовнутрь и культи ДПК приобретает восьмиобразную форму. Далее накладывают «П»-образный серозно-мышечный шов. При завязывании этого шва инвагинируются передняя и задняя стенки культи.

Таким образом, культи ДПК ушивается, по сути, однорядным узловым швом с инвагинацией сначала боковых, а затем передней и задней стенок.

Способ имеет преимущества, выражающиеся в том, что наложение однорядного шва обеспечивает малую травматичность способа, экономию тканей для закрытия культи, простоту методики. Слизистая оболочка кишки остается абсолютно интактной. Применение серозно-

мышечных швов позволяет избежать инфицирования швов кишечным содержимым.

При «трудных» язвах, когда неизмененных тканей для закрытия культи еще меньше, техника укрытия культи заключается в следующем. Для укрытия культи ДПК накладываются два полукисетных шва. При этом вкол иглы должен находиться 0,2 см, отступая от края стенки ДПК, а выкол – на расстоянии 0,5–0,7 см. Между последующими вколом и выколом иглы расстояние должно соответствовать также 0,5–0,7 см. При затягивании швов стенка ДПК вворачивается внутрь.

Необходимым условием применения вышеуказанных методик является адекватное внутреннее дренирование культи ДПК. Для этого постоянный назогастродуоденальный зонд подводится непосредственно к ушитой культе ДПК.

Для своевременного восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и коррекции метаболических расстройств нами применялось зондовое энтеральное питание (проводимое на фоне ранней стимуляции кишечника), которое начиналось на 2-е сутки и осуществлялось за счет полиионных растворов (минеральная вода). Начиная с 3-х суток, добавляли питательные смеси. У больных основной группы были расширены показания к модификациям первого способа Бильрот, в связи с чем процент резекций с гастродуоденоанастомозом увеличен с 53,9 до 78,7%. Также было принято совсем отказаться от применения резекции желудка по Бальфур-Майнгот.

Показаниями к наложению гастродуоденоанастомоза по Бильрот-I-Габерер явилось луковичное расположение язв, отсутствие большого периульцерозного инфильтрата и выраженной деформации начального отдела ДПК.

Обнаружение выраженного периульцерозного инфильтрата и деформации луковицы было показанием к наложению термино-латерального анастомоза. Мы считаем, что наиболее оптимальным является анастомоз по Л.Г.Хачиеву, поэтому при отсутствии изменений передней стенки ДПК стремились наложить анастомоз по данной методике. При этом, если наименее измененной оказывалась боковая стенка ДПК и наложение швов было при этом удобным, выполняли термино-латеральный анастомоз по Габереру-Финнею.

Показаниями для резекции по Бильрот-II остались большой периульцерозный инфильтрат, «низкие» и трудноудалимые язвы, а также декомпенсированная степень ХНДП. При компенсированной и субкомпенсированной формах ХНДП производилась коррекция операцией Стронга. Одному больному при декомпенсированной степени ХНДП выполнена модифицированная РЖ по Ру-Ибадову (с инвагинационным энтеро-энтероанастомозом).

В таблице 3 представлено количество наблюдавшихся ранних послеоперационных «специфичных» осложнений в основной группе.

Табл. 3. Количество ранних «специфических» осложнений у больных основной группы в зависимости от вида РЖ

Виды дренирующих желудок операций	несост		кровот.		нар.МЭФ		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ГДА по Б-1, n = 77	–	–	1	1,3	2	2,6	3	3,9
ТЛА по Хачиеву, n = 8	–	–	–	–	1	12,5	1	12,5
ТЛА по Габебер-Финнею, n = 27	–	–	–	–	1	3,7	1	3,7
ГЭА по Гофм.-Финст., n = 23	2	8,8	1	4,4	1	4,4	4	17,6
ГЭА по Бальфур, n = 0	–	–	–	–	–	–	–	–
ГЭА по Ру-Ибадову, n = 4	–	–	–	–	1	25,0	1	25,0
Всего, n = 139	2	1,4	2	1,4	6	4,3	10	7,2

Как видно из таблицы, в основной группе больных несостоятельность культи ДПК наблюдался в 2 (1,4%) случаях, кровотечение из зоны анастомоза наблюдался в 2 (1,4%) случаях и нарушении моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) наблюдался в 6 (4,3%) случаях. В основной группе больных осложнения связанные с оперативным вмешательством в общем количестве составил 10 (7,2%).

Внедрение модифицированной РЖ и коррекция ведения послеоперационного периода дали возможность снизить процент нарушений МЭФ у больных основной группы с 1,8 до 0,7% ($p < 0,05$), а летальность при данном осложнении с 0,6 до 0,0% ($p < 0,01$).

Можно сделать вывод, что в основной группе больных нам удалось значительно снизить частоту осложнений, связанных с оперативным вмешательством, частоту релапаротомий и летальных исходов (Табл. 4).

Табл. 4. Сравнительная характеристика результатов хирургического лечения больных контрольной и основной группы

Группы больных	Группы больных		Улучшение результатов на
	Контрольная n = 168	Основная n = 139	
Осложнения связанные с оперативным вмешательством:			
1. Несостоятельность	4 (2,4)	2 (1,4)	2 (1,0)
2. Кровотечение	8 (4,7)	2 (1,4)	6 (3,3)
3. Нарушение МЭФ	14 (8,4)	6 (4,3)	8 (4,1)
Всего осложнений	26 (15,5)	10 (7,2)	16 (8,3)
Релапаротомия	11 (6,5)	3 (2,2)	8 (4,3)
Летальность	5 (2,9)	1 (0,7)	4 (2,2)

Таким образом, разработанные нами усовершенствованные отдельные технические приемы операции и применение оптимальных способов лечения возникших осложнений позволили снизить частоту ранних послеоперационных «специфических» осложнений на 8,3% (с 15,5 до 7,2%, $p < 0,01$), частоту релапаротомий – на 4,3 (с 6,5 до 2,2%) и летальных исходов – на 2,2% (с 2,9 до 0,7%, $p < 0,05$), тем самым, способствуя улучшению результатов хирургического лечения сочетанных осложнений дуоденальных язв в целом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Афендулов, С.А. Лечение прободной язвы// М.: ФГУП ИПЦ Финопол, 2005. – 166 с. [Afendulov, S.A. Lechenie probodnoj yazyvy// M.: FGUP IPC Finopol, 2005. – 166 s].
- Бабаджанов, Б.Р., Таджибоев, О.Б. К оценке типологии и хирургическое лечение множественных язв желудка// Материалы конференции «Современные технологии в общей хирургии». – Москва, 26–27 декабря 2001. – С. 146–147. [Babadzhanov, B.R., Tadjiboev, O.B. K oцenke tipologii i hirurgicheskoe lechenie mnozhestvennyh yavz zheludka// Materialy konferencii «Sovremennye tekhnologii v obshchej hirurgii». – Moskva, 26–27 dekabrya 2001. – S. 146–147].
- Бондарев, В.И. Непосредственные и отдаленные результаты применения пилоросохраняющих и пилорорвосстанавливающих операций в комплексе хирургического лечения перфоративной пилородуоденальной язвы// Клин. хирургия. – 2004. – № 2. – С. 39–42. [Bondarev, V.I. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty primeneniya pilorosohranyayushchih i pilorovosstanavlivayushchih operacij v komplekse hirurgicheskogo lecheniya perforativnoj piloroduodenal'noj yazyvy// Klin. hirurgiya. – 2004. – № 2. – S. 39–42].
- Вербицкий, В.Г., Багненко, С.Ф., Курыгин, А.А. «Желудочнокишечные кровотечения язвенной этиологии. Патогенез, диагностика, лечение». Политехника. СПб. 2004 г. 242 с. [Verbickij, V.G., Bagnenko, S.F., Kurygin, A.A. «Zheludochno-kishechnye krovotечения yavzvennoj etiologii. Patogenez, diagnostika, lechenie». Politekhnika. SPb. 2004 g. 242 c].
- Журавлев, Г.Ю. Пути улучшения результатов хирургического лечения больных язвенной болезнью пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж, 2006. 44 с. [Zhuravlev, G.YU. Puti uluchsheniya rezul'tatov hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh yavzvennoj bolezni'yu piloricheskogo otdela zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Voronezh, 2006. 44 s].
- Калинин, А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фарматека. 2002. – № 9. – С. 3–10. [Kalinin, A.V. Yavzennaya bolezni': ot patogenezа k lecheniyu // Farmateka. 2002. – № 9. – S. 3–10].
- Оноприев, В.И. Новые концепция, тактика и технологии хирургического лечения осложнённых дуоденальных язв// Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 11–16. [Onopriev, V.I. Novye koncepciya, taktika i tekhnologii hirurgicheskogo lecheniya oslozhnyonyh duodenal'nyh yavz// Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii. – 2006. – № 1. – S. 11–16].
- Barkun, A., Bardou, M., Ernst, J. International Consensus Recommendations on Management of patients With Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Ann. Inter. Med. – 2010. – Vol. 152. – P. 101–113.
- Griffiths, E.A., McDonald, C.R., Bryant, R.V. Retrospective analysis of surgery and trans-arterial embolization for major non-variceal upper gastrointestinal bleeding // ANZ J. Surg. – 2014, Apr. 3.

ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ В ПЛАНОВОЙ И УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ

Плечева Д.В.*, Галимов О.В., Плечев В.В., Шикова Ю.В., Елова Е.В.
Башкирский ГМУ, Уфа

УДК: 616.34-089.819.843-084
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.13.15.010

Резюме. Разработан комплекс способов профилактики несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта, основанный на применении препарата 5-оксиметилурацил, что дает возможность управлять процессами репаративной регенерации в анастомозируемых тканях и надежно предупреждает развитие несостоятельности швов анастомоза.

Ключевые слова: хирургия, 5-оксиметилурацил, регенерация.

В настоящее время реконструктивные операции на полых органах желудочно-кишечного тракта все чаще встречаются в повседневной практике хирургов. В связи с этим большой интерес вызывает профилактика осложнений после данных оперативных вмешательств. Наличие агрессивного содержимого, также бактериальная микрофлора кишечника создают серьезные опасности, такие как гнойно-септические осложнения, несостоятельность межкишечных анастомозов. В этой связи нами изучены результаты резекций и реконструктивных операций у 1156 больных с заболеваниями и повреждениями полых органов ЖКТ, находившихся на лечении в клинике БГМУ за последние 10 лет.

Ретроспективный анализ показал, что количество несостоятельности кишечных швов достигало высоких цифр (Табл. 1). Это дало основание для поиска новых методов и средств, улучшающих ситуацию в целом. Нами изучалась динамика развития репаративной регенерации кишечной стенки препаратом из группы пиримидинов-5-оксиметилурацил.

Эксперимент проведен на 60 здоровых половозрелых кроликов-самцов породы «Шиншила», с исходной массой тела 2,5–3 кг, животные содержались в виварии в одинаковых условиях на стандартном рационе. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. У каждого животного формировались по 7 моделей анастомозов желудка, тонкой и толстой кишки.

В сравнительном аспекте исследовались регионарная гемодинамика и микроциркуляция, физические характеристики и гистоморфологические изменения в стенках анастомозируемых полых органов. Всего сформировано

PREVENTION OF INSOLVENCY INTESTINAL ANASTOMOSIS IN A PLANNED AND URGENT SURGERY

Plecheva D.V.*, Galimov O.V., Plechev V.V., Shikova Yu.V., Yelova E.V.
Bashkir State Medical University

Abstract. A set of methods for preventing the incompetence of the anastomoses of the hollow organs of the gastrointestinal tract, based on the use of the preparation 5-oxymethyluracil, has been developed, which makes it possible to control the processes of reparative regeneration in the anastomosing tissues and reliably prevents the development of the inconsistency of the anastomosis sutures.

Keywords: surgery, 5-oxymethyluracil, regeneration.

более 420 моделей анастомозов и исследовано 2160 гистоморфологических препаратов.

Наиболее критичными в плане развития несостоятельности анастомозов являются 4–5 сутки послеоперационного периода, когда отмечается максимальное снижение механической прочности анастомозов вследствие ишемических изменений и воспалительного отека кишечной стенки. В результате проведенных экспериментальных исследований, доказавших эффективность местного применения стимуляторов репаративной регенерации 5-оксиметилурацил, в целях профилактики осложнений, в части несостоятельности анастомозов, нами разработан и успешно применен в клинической практике комплекс методов и подходов.

Гистоморфологические исследования доказали ускорение в стенках анастомозов репаративно-восстановительных процессов при пероральном применении 5-оксиметилурацил, выражающееся в интенсивной пролиферации внутриклеточной регенерации фибробластов, восполнении и активации макрофагов, что способствовало скорейшему восстановлению структуры стенок полых органов. Проведенные исследования показали, что начиная с 3-х суток реометрические, физические и гистоморфологические результаты в контрольной группе превосходят аналогичные в основной. В случаях применения 5-оксиметилурацила менее выражены воспалительные изменения, а регенерация тканей более продуктивна и происходит в более ранние сроки, что проявляется разрастанием соединительной ткани в подслизисто-мышечном слое с преобладанием фибробластов, а также более быстрое созревание соединительной ткани. На 5–7 сутки в области анастомозов минимальные воспалительные проявления, отмечено разрастание соединительной ткани с преобладанием

* e-mail: dinoch@mail.ru

Табл. 1. Количество оперативных вмешательств и процент (%) несостоятельности анастомозов полых органов

Вид операций	Плано- вые	Несост. чел. / %	Экстрен- ные	Несост. чел. / %
Резекции и реконструктивные операции на желудке 12 пк	102	6 (5,88%)	54	4 (7,41%)
Резекция и реконструктивные операции на тонкой кишке	386	32 (8,29%)	172	23 (13,37%)
Резекции и реконструктивные операции на толстой кишке	301	29 (9,63%)	141	13 (9,21%)
		P<0,05		P<0,05

фибробластов и выраженной васкуляризацией во всех слоях кишечной стенки.

Полученные экспериментальные данные позволили разработать и внедрить клиническую практику мероприятия, направленный на улучшение результатов в реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта за счет местного применения стимулятора репаративной регенерации 5-оксиметилурацил.

У 188 плановых больных, применено:

1. В качестве предоперационной подготовки введение 5 ОМУ per os по 0,5 г 3 раза в сутки, за 5–7 дней до операции. (Патент РФ № 2304973).
2. Интраоперационно: аппликация 5-оксиметилурацил с клеем «Сульфакрилат», на линию швов анастомоза непосредственно при его формировании (Патент РФ № 2304972) у плановых и экстренных больных.
3. В послеоперационном периоде – лечебные драже диаметром 7,5 мм с оболочкой на основе ацетилфталцеллюлозы, содержащие 500 мг 5-оксиметилурацил, которая создана таким образом, что время её растворения в кишечнике возможно запрограммировать при их производстве. То есть, время деструкции драже прямо пропорционально толщине её оболочки. Это позволяет создавать максимальную концентрацию препарата в определённом сегменте желудочно-кишечного тракта, там, где был сформирован анастомоз. Для уровня желудочно-кишечных анастомозов применялись драже с периодом деструкции оболочки 2 часа; для интестинальных анастомозов – 4 часа; для толстокишечных анастомозов – 6 часов. Спектр и общее количество операций, выполненных с использованием методов, основанных на применении стимуляторов репаративной регенерации (5-оксиметилурацил – ОМУ) (Табл. 2).

Результаты и обсуждение

В клинике БГМУ проведен анализ лечения 253 больных, оперированных с применением разработанного нами методов профилактики несостоятельности анастомозов, основанного на местном применении стимулятора репаративной регенерации 5-оксиметилурацил.

Табл. 2. Количество оперативных вмешательств и процент (%) несостоятельности анастомозов полых органов при применении стимуляторов репаративной регенерации (5-оксиметилурацил – ОМУ)

Вид операций	Плано- вые	несост. чел. / %	Экстрен- ные	несост.% чел. / %
Резекции и реконструктивные операции на желудке 12 пк	42	0%	9	0%
Резекция и реконструктивные операции на тонкой кишке	87	2 (2,29%)	40	2 (5,0%)
Резекции и реконструктивные операции на толстой кишке	59	2 (3,39%)	16	1 (6,25%)
		P<0,05		P<0,05

В целях профилактики несостоятельности анастомозов при экстренных операциях у 65 больных применен метод интраоперационной профилактики несостоятельности анастомозов в виде аппликации препарата 5-оксиметилурацил и клея «Сульфакрилат». Послеоперационный метод программированной профилактики несостоятельности анастомозов, основанный на приеме драже, содержащих 5-оксиметилурацил; после формирования желудочно-кишечных анастомозов; после формирования интестинальных анастомозов, после формирования толстокишечных анастомозов, при этом после анастомозирования сегментов тонкой кишки период распада драже составлял 2–4 часа, а при операциях на толстой кишке – 6 часов.

Выводы

Анализ результатов резекций и реконструктивных операций на полых органах желудочно-кишечного тракта показал, что одним из основных внутрибрюшных осложнений является несостоятельность швов анастомоза. Основной причиной развития данного осложнения следует считать ишемические нарушения в зоне анастомозов шовной полосы анастомоза, приводящие к значительному снижению процессов репаративной регенерации.

Экспериментальными исследованиями по изучению применения стимулятора репаративной регенерации 5-оксиметилурацила установлено положительное влияние на течение процессов регенерации, снижение воспалительных явлений в зоне анастомозов с повышением их прочности. Разработанные методы профилактики несостоятельности анастомозов полых органов основанные на местном и внутрипросветном применении стимулятора репаративной регенерации 5-оксиметилурацила ускоряют процессы восстановления в зоне шовной полосы, надежно предупреждают развитие несостоятельности швов анастомоза и в определенной степени дают возможность управлять процессами репаративной регенерации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулжалилов, М.К. Пути повышения надежности тонкокишечного шва в условиях непроходимости и перитонита (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук // Дагестанская гос. мед. акад. — Махачкала: Б. и., 2004. — 42 с. [Abduljalilov, M.K. Puti povysheniya nadezhnosti tonkokishechnogo shva v usloviyah neprohodimosti i peritonita (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk // Dagestanskaya gos. med. akad. — Mahachkala: B. i., 2004. — 42 s].
2. Агеев, А.Ф. Способ формирования концевобочкового трансбрыжечного анастомоза при острой кишечной непроходимости / А.Ф.Агеев, А.Н.Чугунов, М.А.Агеев, Л.Е.Славин. /Матер. Всероссийск. конф. хирургов: Актуальные вопросы абдоминальной хирургии. — Пятигорск, 1997. — С. 85–87. [Ageev, A.F. Sposob formirovaniya koncebochkovogo transbryzhechnogo anastomozha pri ostroj kishhechnoj neprohodimosti / A.F.Ageev, A.N.Chugunov, M.A.Ageev, L.E.Slavin. /Mater. Vserossijsk. konf. hirurov: Aktual'nye voprosy abdominal'noj hirurgii. — Pyatigorsk, 1997. — S. 85–87].
3. Алехин, Е.К. Сочетание иммуномодуляторов как метод повышения их эффективности: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. — 1985. [Alekhin, E.K. Sochetanie immunomodulyatorov kak metod povysheniya ih effektivnosti: Avtoref. dis. dokt. med. nauk. M. — 1985].
4. Алехин, Е.К. Влияние оксиметилурацила на содержание гликозаминогликанов и гликогенов при регенерации в эксперименте / Е.К. Алехин, Д.В. Плечева, Ф.А. Каюмов, В.В. Плечев., Ю.В. Шикова / Научно-теоретический медицинский журнал «Морфология». — 2002. — № 2–3. [Alekhin, E.K. Vliyaniye oksimetiluracila na sodержanie glyukozaminoglikanov i glikogenov pri regeneracii v eksperimente / E.K. Alekhin, D.V. Plecheva, F.A. Kayumov, V.V. Plechev., YU.V. SHikova / Nauchno-teoreticheskij medicinskij zhurnal «Morfologiya». — 2002. — № 2–3].
5. Баранов, Г.А. Механическая кишечная непроходимость и послеоперационные метаболические нарушения / В.М. Серебряков / Матер. девятого всероссийск. съезда хирургов. — Волгоград, 2000. — С. 142–143. [Baranov, G.A. Mekhanicheskaya kishhechnaya neprohodimost' i posleoperacionnyye metabolicheskie narusheniya / V.M. Serebryakov / Mater. devyatogo vserossijsk. s'ezda hirurov. — Volgograd, 2000. — S. 142–143].
6. Белоконев, В.И. Осложнения релапаротомий у больных, оперированных по поводу острой кишечной непроходимости, А.М.Савин, Е.П. Измайлов Матер. 9-го Всероссийск. съезда хирургов. — Волгоград, 2000. — С. 145–146. [Belokonev, V.I. Oslozhneniya relaparotomij u bol'nyh, operirovannyh po povodu ostroj kishhechnoj neprohodimosti, A.M.Savin, E.P. Izmajlov Mater. 9-go Vserossijsk. s'ezda hirurov. — Volgograd, 2000. — S. 145–146].
7. Висаитов, Б.А. Герметизация кишечных швов биологическим клеом «Сулфакрилат» // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. — 1982. — № 7, — С. 72–74. [Visaitov, B.A. Germetizaciya kishhechnyh shvov biologicheskim kleom «Sulfakrilat» // Vestnik hirurgii im. I.I.Grekova. — 1982. — № 7, — S. 72–74].
8. Заживление анастомоза при кишечной непроходимости / А.П. Власов [и др.] // Матер. Девятого всероссийск. съезда хирургов. — Волгоград, 2000. — С. 153. [Zazhivlenie anastomozha pri kishhechnoj neprohodimosti / A.P. Vlasov [i dr.]. // Mater. Devyatogo vserossijsk. s'ezda hirurov. — Volgograd, 2000. — S. 153].
9. Синдром интраабдоминальной гипертензии (обзор литературы) Гельфанд Б.Р. [и др.] // Хирургия (приложение). — 2005. — № 1. — С. 20–25. [Sindrom intraabdominal'noj gipertenzii (obzor literatury) Gelfand B.R. [i dr.]. // Hirurgiya (prilozhenie). — 2005. — № 1. — S. 20–25].
10. Гусев, О.А. Прецизионное формирование анастомозов при операциях на желудке и кишечнике / О.А. Гусев, Р.А. Галкин — Хирургия. 1997 — № 8. — С. 37–39. [Gusev, O.A. Precizionnoe formirovanie anastomozov pri operacijah na zheludke i kishhechnike / O.A. Gusev, R.A. Galkin — Hirurgiya. 1997 — № 8. — S. 37–39].
11. Егиев, В.Н. Хирургический шов/ В. Н. Егиев, В. М. Буянов, О. А. Удотов — М.: Медпрактика-М, 2001. — 112 с. [Egiev, V.N. Hirurgicheskij shov/ V. N. Egiev, V. M. Buyanov, O. A. Udotov — M.: Medpraktika-M, 2001. — 112 s].
12. Жерлов, Г.К. Реконструктивная еюногастропластика. // Г.К. Жерлов. — Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — № 1. Т.159 — 2000. — С. 46–49. — ISSN 0042-462. [ZHerlov, G.K. Rekonstruktivnaya eyunogastroplastika. // G.K. ZHerlov. — Vestnik hirurgii im. I. I. Grekova. — № 1. Т.159 — 2000. — S. 46–49. — ISSN 0042-462].
13. Кирпатовский, И.Д. Кишечный шов и его теоретические основы./ И.Д.Кирпатовский. —М. Медицина. — 1964. — 174 с. [Kirpatovskij, I.D. Kishhechnyj shov i ego teoreticheskie osnovy./ I.D.Kirpatovskij. —M. Medicina. — 1964. — 174 s].
14. Кошелев, П.И. Применение антиоксидантов и лазерного облучения крови для лечения недостаточности регенеративной функции печени // П.И. Кошелев. — Санкт-Петербург, тез. доклада 3 конф. хирургов., 1995. — С. 421–422. [Koshelev, P.I. Primenenie antioksidantov i lazernogo oblucheniya krvi dlya lecheniya nedostatochnosti regenerativnoj funkcii pečeni // P.I. Koshelev. — Sankt-Peterburg ,tez. doklada 3 konf. hirurov., 1995. — S. 421–422].
15. Лазарева, Д.Н. Иммурег / Д.Н. Лазарева [и др]. Уфа, 2004. — издат. «Башкортостан». — монография. — 103 с. [Lazareva, D.N. Immureg / D.N. Lazareva [i dr.]. Ufa, 2004. — izdat. «Bashkortostan». — monografiya. — 103 s].
16. Латыпов, Р.З. Хронические дисфункции толстой кишки/ Р.З. Латыпов, В.В. Плечев, Тимербулатов В.М. — Уфа. 1998. — 185 с. [Latypov, R.Z. Hronicheskie disfunkcii tolstoj kishki/ R.Z. Latypov, V.V. Plechev, Timerbulatov V.M. — Ufa. 1998. — 185 s].
17. Плечев, В.В. Использование клея «Сулфакрилат» в абдоминальной хирургии / В.В. Плечев. —М. Методические рекомендации. — 1989. — 10 с. [Plechev, V.V. Ispol'zovanie kleya «Sulfakrilat» v abdominal'noj hirurgii / V.V. Plechev. —M. Metodicheskie rekomendacii. — 1989. — 10 s].
18. Плечев, В.В. Перспективы применения шовного материала с пролонгированными антибактериальными свойствами / В.В.Плечев. — Волгоград, тезисы Всероссийск. научн. — практ. конф. хирургов. 1993. — С. 32–33. [Plechev, V.V. Perspektivy primeneniya shovnogo materiala s prolongirovannyimi antibakterial'nymi svojstvami / V.V.Plechev. — Volgograd, tezisy Vserossijsk. nauchn. — prakt. konf. hirurov. 1993. — S. 32–33].
19. Постолов, П.М. Недостаточность желудочно-кишечного анастомоза после резекции при язвенной болезни./ Постолов П.М. —Хирургия. — 1988. — № 2. — С. 50–54. [Postolov, P.M. Nedostatochnost' zheludochno-kishhechnogo anastomozha posle rezekcii pri yazvennoj bolezni./ Postolov P.M. —Hirurgiya. — 1988. — № 2. — S. 50–54].
20. Савельев, В.С. Модифицированный однорядный шовно-клеевой метод соединения толстой кишки после резекции. / В.С. Савельев, Б.А. Висантов — Хирургия. — 1984. — № 1. — С. 113–114. [Savel'ev, V.S. Modificirovannyj odnoryadnyj shovno-klevoj metod soedineniya tolstoj kishki posle rezekcii. / V.S. Savel'ev, B.A. Visantov — Hirurgiya. — 1984. — № 1. — S. 113–114].
21. Савельев, В.С. Использование клея «Сулфакрилат» в абдоминальной хирургии / В.С. Савельев, Н.Г. Гатауллин, В.В. Плечев — М. Методич. рекомендации, 1989. — 18 с. [Savel'ev, V.S. Ispol'zovanie kleya «Sulfakrilat» v abdominal'noj hirurgii / V.S. Savel'ev, N.G. Gataullin, V.V. Plechev — M. Metodich. rekomendacii, 1989. — 18 s].
22. Стойко Ю.М. Формирование энтеро-энтероанастомозов вблизи слепой кишки / Ю.М. Стойко, Е.А. Дыскин, Л.С. Серова, А.А. Курьгин — Петрозаводск. Тезисы «-ой научно-практической конференции Северо-Запада России и XXIII — Республика Карелия, 2000. С. 20–21. [Stojko YU.M. Formirovanie entero-enteroanastomozov vblizi slepoj kishki / YU.M. Stojko, E.A. Dyskin, L.S. Serova, A.A. Kurygin — Petrozavodsk. Tezisy «-oj nauchno-prakticheskoj konferencii Severo-Zapada Rossii i XXIII — Respubliki Kareliya, 2000. С. 20–21].
23. Чибис, О.А. О регенерации желудочно-кишечного шва при формировании анастомоза на желудке / О.А. Чибис, Ф.Н. Ромашов — Клин. медицина. — 1984. — № 1. — С. 91–95. [CHibis, O.A. O regeneracii zheludochno-kishhechnogo shva pri formirovanii anastomozha na zheludke / O.A. CHibis, F.N. Romashov — Klin. medicina. — 1984. — № 1. — S. 91–95].
24. Chittmitrapap, S. One layer continuous anastomoses of alimentary tract with absorbable polydioxanone suture / Chittmitrapap S., Kitisin P. — Thai. J. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 76. — № 5. — P. 264–270.
25. Manu, L.N.G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multicenter epidemiological study / Manu L.N.G [and al.]. — Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33. — P. 315–322.
26. Woodman, K.S. In reparative surgery / Woodman, K.S. —New York Ed by R.E. Rothberg — 2004. — P. 263–284.

ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫЕ КОЖНЫЕ ЛОСКУТЫ ПРИ ПЛАСТИКЕ ГИПОСПАДИЙ, ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР И ОБЛИТЕРАЦИЙ УРЕТРЫ У МУЖЧИННестеров С.Н., Ханалиев Б.В.*, Косарев Е.И., Бонецкий Б.А., Барсегян А.Г.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, МоскваУДК: 616.62-007.271/66-007.26-089.844-55.1
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.96.68.011

Резюме. В ретроспективное исследование включено 53 пациента. Проведено 10 операций по поводу гипоспадий, 2 операции – по поводу облитерации уретры и 41 операция – по поводу протяженной стриктуры уретры у мужчин. Возраст пациентов колебался от 43 до 67 лет. В послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения: подкапывание мочи – у 3 пациентов, ишемия кожи полового члена – у 2 пациентов и образование повторной стриктуры – у 1 пациента. С целью объективного сравнения качества жизни использовался опросник SF-36.

Ключевые слова: уретропластика, гипоспадия, стриктура уретры, облитерация уретры, кожный лоскут.

Оперативное лечение гипоспадий, протяженных стриктур и облитераций уретры остается одной из актуальных проблем современной урологии. Отечественными и зарубежными урологами предложены различные консервативные и хирургические методы лечения стриктур мочеиспускательного канала, такие как бужирование, внутренняя оптическая уретротомия, имплантация постоянных уретральных стентов и реконструктивно-восстановительные операции [19]. Изучение роли спонгиоза – ведущего процесса в формировании стриктуры, позволило объяснить причины неэффективности бужирования уретры, и оценить результаты внутренней оптической уретротомии, в ходе которой не выполняется радикальное удаление склеротически измененных тканей мочеиспускательного канала. Становится очевидным, что единственным патогенетически обоснованным методом лечения стриктур уретры является уретропластика, при которой сужение иссекается в пределах здоровых тканей [15]. Однако не существует универсальной хирургической техники, приемлемой для различных видов стриктур, что обязывает урологов, занимающихся данной проблемой, владеть различными методами уретропластики и применять из их большого разнообразия наиболее подходящий вариант в соответствии с конкретной клинической ситуацией [2].

Материалы и методы

В период с 2005 по 2013 г. в отделении урологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова выполнено 53 операции по поводу гипоспадий, протяженных стриктур, облитераций уретры у мужчин. Из них было проведено 10 операций по поводу гипоспадий, 41 – протяженных стриктур, 2 – облитераций

VASKULARIZED CUTANEUS FLAPS BY PLASTICS OF HYPOSPADIES, EXPANDED STRUCTURES AND URETHER OBLITERATIONS IN MENNesterov S.N., Hanaliev B.V.*, Kosarev E.I., Boneckij B.A., Barsegjan A.G.
Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Retrospective study included 53 patients. Ten operations were carried out for hypospadias, 2 operations for urethral obliteration and 41 operations for extensive urethral stricture in men. The age of patients ranged from 43 to 67 years. In the postoperative period, the following complications were observed: urinary incontinence in 3 patients, ischemia of the penis skin in 2 patients and formation of repeated stricture in 1 patient. In order to objectively compare the quality of life, the SF-36 questionnaire was used.

Keywords: urethroplasty, hypospadias, urethral stricture, urethral obliteration, skin flap.

уретры. Средний возраст пациентов – 50 лет (диапазон 43–67 лет). Средний период наблюдения – 48 месяцев. Всем пациентам была выполнена заместительная аугментационная пластика уретры. Были использованы такие пластические материалы, как препуциальный и пенильный кожные васкуляризированные лоскуты. Стриктура (или облитерация) локализовалась преимущественно в бульбозном отделе уретры – у 13 пациентов, пенильного отдела наблюдалась у 17 пациентов. У 11 пациентов была стриктура пенильного и бульбозного отделов. Протяженность стриктур составила от 4 до 17 см (медиана 5 см). Жалобы больных, клиническая картина, а также результаты предоперационного обследования указывали о необходимости проведения хирургического лечения данной группы пациентов в объеме заместительной уретропластики. Выполнялась пластика васкуляризованным кожным препуциальным лоскутом по McAninch у 35 пациентов, пластика васкуляризованным кожным пенильным лоскутом по Orandi у 18 пациентов.

До операции пациентам был проведен комплекс диагностических инструментальных исследований для подтверждения диагноза. Начинали с ультразвукового исследования мочевыводящих путей, проведения урофлоуметрии и определения объема остаточной мочи. Урофлоуметрия для пациента со стриктурой мочеиспускательного канала и сохраненной способностью к самостоятельному мочеиспусканию является незаменимым методом в диагностике перед операцией и динамическом наблюдении после нее.

Сроки наблюдения за пациентами после проведенного оперативного вмешательства составляли от полугода

* e-mail: nmhc@mail.ru

до 5 лет. Послеоперационное обследование проводилось у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также через 12 месяцев после проведения уретропластики.

Полученные данные обрабатывали методами многомерной статистики. При статистическом анализе различия между исследуемыми пациентами признавались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

Все пациенты были оперированы, методики уретропластики, а также выбор количества этапов хирургии определялись, прежде всего, протяженностью стриктурных поражений, степенью сужения уретры, наличием острых и хронических инфекционно – воспалительных изменений в уретре, наличием свищей. Подкапывание мочи сразу после акта мочеиспускания наблюдалось у 3 пациентов, ишемия кожи полового члена – у 2 пациентов и образование повторной стриктуры – у 1 пациента. При определении критериев оценки эффективности выполненной операции учитывали данные урофлоуметрии (Табл. 1).

При оценке качества жизни по опроснику SF-36 состояние как физического, так и психологического компонента здоровья пациентов через 12 месяцев после операции достоверно улучшилось по сравнению с предоперационными показателями.

При статистическом анализе различия между исследуемыми пациентами признавались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ ($p < 0,05$).

Методика операции

Операция проводится в положении пациента на спине или в положении для промежностных манипуляций в зависимости от расположения пораженной части уретры. Определяются границы кожного доступа к пораженному участку мочеиспускательного канала и планируемого кожного лоскута (Рис. 1).

При визуальном контроле оценивается длина пораженного участка уретры. Проксимальным циркулярным и разрезом сложной конфигурации выкраивается кожно-фасциальный лоскут шириной около 2 см. Разрезы выполняются на глубину до фасции Бака. Далее выполняется мобилизация тканей в проксимальном направлении между фасцией Бака и мясистой оболочкой полового члена. Проксимальный разрез выполняется до мясистой оболочки полового члена.

Далее выполняется мобилизация между мясистой оболочкой и кожей полового члена с субэпителиальным кровеносным сплетением. Таким образом, возможно сохранить кровоснабжение препуциального (пенильного) лоскута (васкуляризированный лоскут) по сосудам из мясистой оболочки полового члена (Рис. 2).

Суженный участок мочеиспускательного канала пересекается. Дистальный (после перемещения внутренний) край кожного лоскута сшивается с правым краем уре-

Табл. 1. Критерии эффективности уретропластики (по результатам урофлоуметрии)

Удовлетворительные результаты урофлоуметрии	Хорошие результаты урофлоуметрии	Отличные результаты урофлоуметрии
$Q_{max} > 8$ мл/с, но < 12 мл/с	$Q_{max} > 12$ мл/с, но < 16 мл/с	Q_{max} была > 16 мл/с



Рис. 1. Границы кожного лоскута

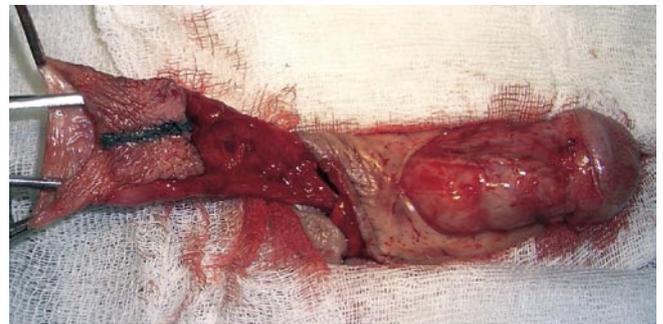


Рис. 2. Мобилизация кожного лоскута

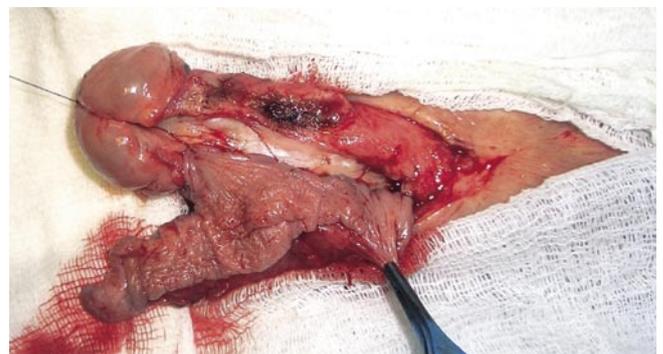


Рис. 3. Этап анастомозирования кожного васкуляризованного лоскута с уретрой

тральной площадки. Выполняется ротация кожного края лоскута на 180 градусов эпителиальной поверхностью внутрь просвета. Сшиваются свободные края кожного лоскута и уретральной площадки (Рис. 3).

Зона швов между левым краем уретральной площадки и кожей укрывается вторым рядом швов между мясистой оболочкой и белочной оболочкой кавернозных тел. Далее производится послойное ушивание операционной раны.

Клинический пример

Больной М., 52 лет поступил в отделение урологии НМХЦ в 2013 году с жалобами на затрудненное самостоятельное мочеиспускание. В анамнезе неоднократные (в течение 5 лет) бужирования уретры для устранения сужения, развившегося после перенесенного уретрита. По данным УЗИ уретры и парауретральных тканей определялся спонгиоз фиброз тяжелой степени, а также склеротические изменения парауретральных тканей в мембранозном и дистальной части простатического отделов. При проведении урофлоуметрии максимальная объемная скорость потока (Q_{max}) составляла 5,4 мл/с (Рис. 4). При обследовании на основании данных анамнеза, физикального обследования, ретроградной уретрографии, микционной урографии и уретроскопии был установлен диагноз протяженная стриктура пенильного, бульбозного и мембранозного отделов мочеиспускательного канала протяженностью 10 см (Рис. 5).

Было решено провести реконструктивное оперативное вмешательство – пластику пенильного отдела уретры васкуляризированным кожным препуциальным лоскутом по McAninch (Рис. 6). Васкуляризированный лоскут формировался из препуциальной кожи, по возможности максимально сохранялись сосуды глубокой фасции полового члена. Мочеиспускательный канал в области сужения рассекался по вентральной поверхности. Края лоскута герметично сшивались с краями уретры, с плотным соприкосновением к сохранившемуся слизистому слою.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Инфекционных поражений мочевых путей не отмечалось. На 13 сутки после оперативного вмешательства уретральный катетер удален, проводилось динамическое наблюдение в период восстановления самостоятельного мочеиспускания.

При контрольном обследовании через 6 месяцев после оперативного вмешательства у пациента наблюдалось капельное выделение мочи из уретры непосредственно после акта мочеиспускания, жалоб по этому поводу пациент не предъявлял. По результатам урофлоуметрии у пациента определены референсные уродинамические показатели, максимальная скорость потока Q_{max} составила 18 мл/с.

При обследовании через 12 месяцев после оперативного вмешательства у пациента определены нормальные уродинамические показатели Q_{max} – 23,4 мл/с (Рис. 7). По данным уретрографии – уретра проходима во всех отделах (Рис. 8).

Рецидивов стриктуры уретры и других послеоперационных осложнений не отмечено.

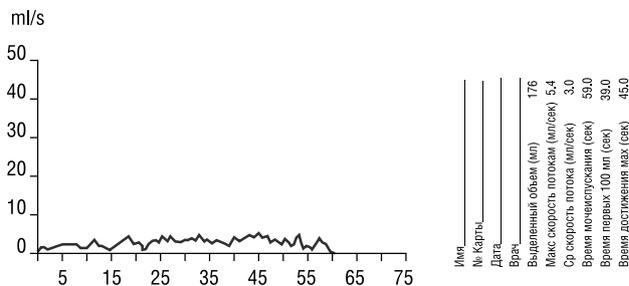


Рис. 4. Урофлоуметрия пациента до операции. Больной М., 52 лет



Рис. 5. Ретроградная уретрография. Больной М., 52 лет

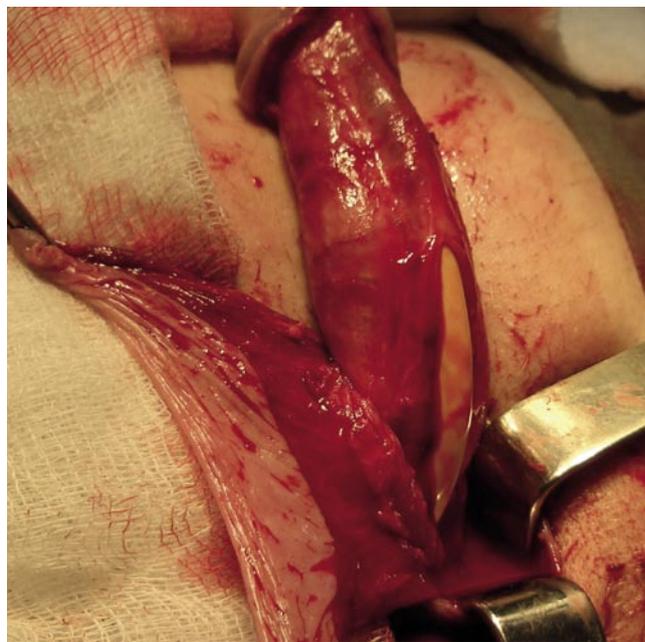


Рис. 6. Реконструкция уретры с использованием комбинированного кожного лоскута. Тот же пациент

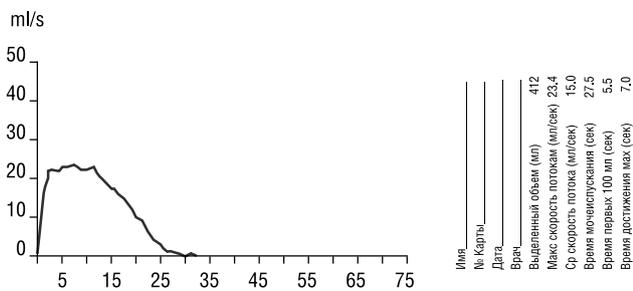


Рис. 7. Урофлоуметрия пациента через 12 месяцев после реконструктивной пластики. Тот же пациент

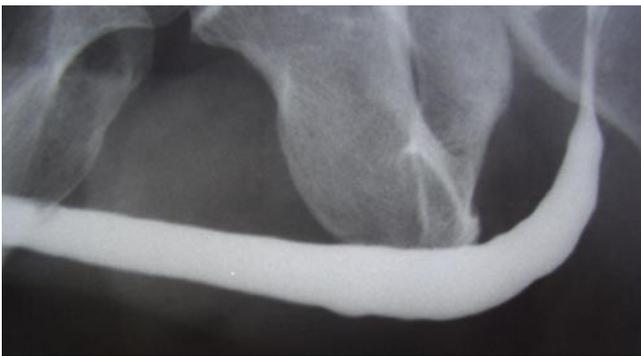


Рис. 8. Уретрограмма через 12 месяцев после операции. Тот же пациент

Обсуждение

Статистика, связанная со стриктурной болезнью уретры, демонстрирует в последние 5–10 лет существенный рост распространения стриктур уретры у мужчин, требующих сложных уретропластик [1; 16; 18]. Данное обстоятельство, на наш взгляд, связано со следующими причинами: прежде всего, это рост случаев механической травмы таза, промежности, полового члена у мужчин, сопровождающейся повреждением мочеиспускательного канала [5; 8; 11]; бурное развитие эндоурологии в виде трансуретральных эндоурологических методик для диагностики и лечения большинства урологических заболеваний [7; 9; 10], что привело к увеличению числа интраоперационных травм (или послеоперационных изменений в слизистой) и развитию инфекции в уретре.

Послеоперационный рецидив стриктуры наблюдается по данным литературы в 30–75% случаев [12; 13; 14; 15; 17], что требует проведения повторных оперативных вмешательств и крайне негативно сказывается на качестве жизни пациентов, нарушая как их социальную активность, так и сексуальную функцию [6; 12]. В настоящее время в медицинской практике качество жизни считается высокоинформативным показателем оценки состояния здоровья и является важным, а в ряде случаев основным критерием эффективности лечения в клинических исследованиях. В связи с этим изучение качества жизни больных, наряду с оценкой сексуальной функции и наличия симптомов нижних мочевых путей после

реконструктивных операций на уретре является мерой эффективности данной хирургии [3; 4].

Таким образом, следует отметить, что реконструктивная хирургия уретры является крайне сложной областью современной урологии. И только следуя определенному алгоритму и правилам уретральной хирургии, возможно, добиться хороших клинических результатов. Несмотря на длительный период наблюдения за пациентами в нашем исследовании, перенесшими реконструктивные операции на мочеиспускательном канале, необходима комплексная оценка результатов в более долгосрочной перспективе, что позволило бы выработать окончательные рекомендации по улучшению результатов лечения пациентов со стриктурами уретры.

Выводы

Пенильные и препуциальные кожные лоскуты, выделенные на фасциальной питающей ножке, практически лишены риска отторжения и благодаря своим морфофункциональным особенностям относительно редко приводят к возникновению рецидива стриктуры. Тем не менее, существует риск возникновения осложнений, вследствие этого необходимо учитывать сопутствующую патологию пациента, тщательно проводить наблюдение и коррекцию нарушений в пред- и послеоперационном периоде.

Не стоит забывать об осложнениях при пластике кожного васкуляризированном лоскутом, как в случае использования пенильного, так и препуциального лоскута наблюдалось подкапывание мочи сразу после акта мочеиспускания («urine dribbling»). Данное явление объясняется достаточно большой растяжимостью кожного лоскута, что приводит к тому, что во время акта мочеиспускания сильным турбулентным потоком немного мочи задерживается в зоне пластики, а после наблюдается ее подкапывание (данное «явление» можно отнести к особенностям последствий таких операций, нежели к осложнению).

Использование кожного лоскута в случае неудачного его выделения может вызвать ишемию кожи полового члена. В нашем случае у двух пациентов уже в конце операции наступили ишемические нарушения кожи полового члена. В течение трех месяцев после операции произошла реваскуляризация ишемизированной области с формированием зоны фиброза, что, однако, не привело к выраженной деформации полового члена и значительным визуально-эстетическим дефектам.

Повторное стриктурообразование в послеоперационном периоде наблюдалось у одного пациента в случае использования пластики пенильным васкуляризированным кожным лоскутом. Основной причиной образования повторных сужений уретры являлся фиброзно-склеротический процесс в зоне анастомозирования кожного лоскута и слизистой мочеиспускательного канала. Это может быть связано с несколькими факторами: нарушение кровоснабжение слизистой слоя уретры в зоне анастомоза, недостаточная герметичность анастомоза.

Полученные результаты, на наш взгляд, достаточно убедительно свидетельствуют, что пластика уретры кожным васкуляризированным лоскутом является высокоэффективной методикой хирургического лечения стриктур и облитераций пенильного и бульбозного отделов мочеиспускательного канала и может являться методом выбора среди других используемых методик оперативного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Аляев, Ю.Г. Оценка функционального состояния нижних мочевых путей после заместительной пластики уретры уретры / Ю.Г. Аляев, Н.О. Миланов, Р.Т. Адамьян // Пленум правления российского общества урологов. Достижения в лечении заболеваний верхних мочевых путей и стриктуры уретры. – Екатеринбург, 2006. – С. 295–296. [Alyayev, YU.G. Ocenka funktsional'nogo sostoyaniya nizhnih mochevykh putej posle zamestitel'noy plastiki uretry uretry / YU.G. Alyayev, N.O. Milanov, R.T. Adamyann // Plenum pravleniya rossijskogo obshchestva urologov. Dostizheniya v lechenii zabolevaniy verhnih mochevykh putej i striktury uretry. – Ekaterinburg, 2006. – S. 295–296].
- Гвасалия, Б. Р. Реконструктивная хирургия уретры: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / Б.Р. Гвасалия. – М., 2012. – 33 с. [Gvasaliya, B. R. Rekonstruktivnaya hirurgiya uretry: avtoref. diss. ...kand. med. nauk / B.R. Gvasaliya. – M., 2012. – 33 s].
- Гвасалия, Б.Р. Послеоперационные осложнения реконструктивной уретропластики / Б.Р. Гвасалия, П.А. Щеллев, А.В. Гринев // Андрология и генитальная хирургия – 2012. – №1. – С. 62–70. [Gvasaliya, B.R. Posleoperacionnye oslozhneniya rekonstruktivnoy uretropolastiki / B.R. Gvasaliya, P.A. SHCHeplev, A.V. Grinev // Andrologiya i genital'naya hirurgiya – 2012. – №1. – S. 62–70].
- Даренков, С.П. Эректильная функция у пациентов со стриктурами передней уретры / С.П. Даренков, С.В. Котов, К.И. Глинин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 47–50. [Darenkov, S.P. Erektii'naya funkciya u pacientov so strikturami perednej uretry / S.P. Darenkov, S.V. Kotov, K.I. Glinin // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2013. – T. 8. – № 2. – S. 47–50].
- Коган, М.И. Внутренняя оптическая уретротомия при стриктурной болезни уретры усложняет последующую реконструктивную операцию / М.И. Коган, В.В. Митусов, В.В. Красулин // Урология. – 2012. – № 3. – С. 27–30. [Kogan, M.I. Vnutrennyaya opticheskaya uretrotomiya pri strikturnoj bolezni uretry uslozhnyayet posleduyushchuyu rekonstruktivnyuyu operaciyu / M.I. Kogan, V.V. Mitusov, V.V. Krasulin // Urologiya. – 2012. – № 3. – S. 27–30].
- Коган, М.И. Риск рецидива стриктуры уретры в зависимости от морфологии хирургического края резецированного спонгиозного тела / М.И. Коган, В.В. Митусов, И.Ю. Дементьева, С.М. Пакус // Материалы Российской научной конференция с международным участием «Фундаментальные исследования в уронефрологии». – Саратов, 2009. – С. 189–192. [Kogan, M.I. Risk recidiva striktury uretry v zavisimosti ot morfologii hirurgicheskogo kraja rezecirovannogo spongioznoho tela / M.I. Kogan, V.V. Mitusov, I.YU. Dement'eva, S.M. Pakus // Materialy Rossijskoj nauchnoj konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Fundamental'nye issledovaniya v uronefrologii». – Saratov, 2009. – S. 189–192].
- Коган, М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия / М. И. Коган. — М.: Практическая медицина, 2010. — С. 6–7. [Kogan, M.I. Striktury uretry u muzhchin. Rekonstruktivno- vosstanovitel'naya hirurgiya / M. I. Kogan. — M.: Prakticheskaya medicina, 2010. — S. 6–7].
- Македонская, Т.П. Закрытая травма уретры в сочетании с переломами костей таза: различные подходы к лечению и результаты их практического применения / Т.П. Македонская, Г.В. Пахомова, О.Б. Лоран, А.В. Живов // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 61. [Makedonskaya, T.P. Zakrytaya travma uretry v sochetanii s perelomami kostej taza: razlichnye podhody k lecheniyu i rezul'taty ih prakticheskogo primeneniya / T.P. Makedonskaya, G.V. Pahomova, O.B. Loran, A.V. Zhivov // Annaly hirurgii. – 2009. – № 4. – S. 61].
- Мартов, А.Г. Осложнения и неудачи трансуретральных операций на мочеиспускательном канале / А.Г. Мартов, Г.А. Фахрединов, В.А. Максимов // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 11. [Martov, A.G. Oslozhneniya i neudachi transuretral'nyh operacij na mocheispuksatel'nom kanale / A.G. Martov, G.A. Fahredinov, V.A. Maksimov // Vestnik RNCRR MZ RF. – 2011. – № 11].
- Мартов, А.Г. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, Р.В. Салюков, Г.А. Фахрединов // Урология. – 2007. – № 5. – С. 27–33. [Martov, A.G. Otdalennye rezul'taty endoskopicheskogo lecheniya striktur uretry / A.G. Martov, D.V. Ergakov, R.V. Salyukov, G.A. Fahredinov // Urologiya. – 2007. – № 5. – S. 27–33].
- Пахомова, Г.В. Закрытая травма уретры в сочетании с переломами костей таза: различные подходы к лечению и результаты их практического применения / Г.В. Пахомова, О.Б. Лоран, А.В. Живов, Т.П. Македонская // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 61–67. [Pahomova, G.V. Zakrytaya travma uretry v sochetanii s perelomami kostej taza: razlichnye podhody k lecheniyu i rezul'taty ih prakticheskogo primeneniya / G.V. Pahomova, O.B. Loran, A.V. Zhivov, T.P. Makedonskaya // Annaly hirurgii. – 2009. – № 4. – S. 61–67].
- Пушкарь, Д.Ю. Качество жизни мужчин после различных операций по поводу стриктуры уретры / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Живов, М.Р. Багаудинов, М.- Р.М. Исмаилов // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 2. – С. 26–30. [Pushkar', D.YU. Kachestvo zhizni muzhchin posle razlichnyh operacij po povodu striktury uretry / D.YU. Pushkar', A.V. Zhivov, M.R. Bagaudinov, M.- R.M. Ismailov // Andrologiya i genital'naya hirurgiya. – 2013. – № 2. – S. 26–30].
- Пушкарь, Д.Ю. Сравнительная частота и факторы риска рецидива стриктуры уретры при различных методах оперативного лечения / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Живов, О.Б. Лоран // Андрология и генитальная хирургия, 2012. – N 4. – С. 37–44. [Pushkar', D.YU. Sravnitel'naya chastota i faktory riska recidiva striktury uretry pri razlichnyh metodah operativnogo lecheniya / D.YU. Pushkar', A.V. Zhivov, O.B. Loran // Andrologiya i genital'naya hirurgiya, 2012. – N 4. – S. 37–44].
- Blaschko, S.D. Trends, utilization, and immediate perioperative complications of urethroplasty in the United States: data from the national inpatient sample 2000–2010 / S.D. Blaschko, C.R. Harris, U.B. Zaid, T. Gaither, C. Chu, A. Alwaal, J.W. McAninch, C.E. McCulloch, B.N. Breyer // Urology. – 2015. – Vol. 85. – P. 1190–4.
- Mangera, A. A systematic Review of Graft Augmentation Urethroplasty Techniques for the Treatment of Anterior Urethral Strictures / A. Mangera, J.M. Patterson, C.R. Chapple // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59. – P. 797–814.
- Mangera, A. Urethral stricture disease / A. Mangera, C.R. Chapple // Surgery. – 2011. – Vol. 29, Is. 6. – P. 272–277.
- McLaughlin, M.D. Buccal mucosal urethroplasty in patients who had multiple previous procedures / M.D. McLaughlin, J.B. Thrasher, A. Celmer, D. Bruegger // Urology. – 2006. – Vol. 68. – P. 1156–1159.
- Morey, A.F. When and how to use buccal mucosal grafts in adult bulbar urethroplasty / A.F. Morey, J.W. McAninch // Urology. – 1996. – Vol. 48. – P. 194–198.
- Stein, D.M. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location / D.M. Stein, D.J. Thum, G. Barbagli, S. Kulkarni, S. Sansalone, A. Pardeshi, C.M. Gonzalez // BJU Int. – 2013. – Vol. 112. – P. 830–4.

УРЕТРОЦИСТОАНАСТОМОЗ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПРИ ПРОТЯЖЁННЫХ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНЫХ ОБЛИТЕРАЦИЯХ ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ

Митусов В.В.*, Красулин В.В., Глухов В.П., Ильяш А.В.,
Амирбеков Б.Г., Крючкова Н.В., Тохтамишян С.К.
РостГМУ, Ростов-на-Дону

УДК: 616.62-006.555-089.819.843
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.54.74.012

URETHROCYSTOANASTOMOSIS WITH FUNCTIONAL PROPERTIES IN LONG INFRAVESICAL OBLITERATION OF REAR URETERS

Mitusov V.V.*, Krasulin V.V., Glukhov V.P., Ilyash A.V., Amirbekov B.G.,
Kriuchkova N.V., Tohtamishyan S.K.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Резюме. Представлены результаты лечения протяжённых инфравезикальных обструкций, потребовавших выполнения уретроцистоанастомоза. Проанализированы причины, приводящие к возникновению данного вида обструкций и их структурно-этиологические изменения за последние 10 лет. Оценены риски возникновения стрессового недержания мочи после выполнения такой операции и их связь с первопричиной данного вида обструкции. Доказана эффективность использования продольной техники хирургического прошивания шейки мочевого пузыря, что позволяет создавать уретроцистоанастомоз с функциональными свойствами, тем самым существенно уменьшая развитие такого осложнения после операции как недержание мочи.

Ключевые слова: шейка мочевого пузыря, стриктура задней уретры, уретроцистоанастомоз, недержание мочи.

Abstract. The article presents the results of treatment of extensive infravesical obstructions which required the execution of vesicourethral anastomotic. Analyzed the reasons for the last 10 years, which lead to the appearance of this type of obstruction and their structural and etiological changes. Assessed a risk of occurrence of stress incontinence of urine after performance of such an operation and their connection with a prime cause of this obstruction. It was proved the efficiency of surgical technique with longitudinal stitching of the bladder neck, which makes it possible to create vesicourethral anastomotic with functional properties and to significantly reduce the risk of such complications as urinary incontinence.

Keywords: bladder neck, posterior urethral stricture, vesicourethral anastomotic, urinary incontinence.

Проблема восстановления протяжённых поражений задней уретры между тазовой диафрагмой и шейкой мочевого пузыря всегда была непростой задачей в реконструктивной урологии [1–6].

Первичная протяжённая облитерация задней уретры может возникнуть как следствие тяжёлого травматического повреждения костного тазового кольца, когда происходят дистракционный отрыв уретры от шейки мочевого пузыря, разрывы предстательной железы, вследствие чего возникает обширный диастаз между поврежденными участками. По данным статистики такие повреждения уретры встречаются в 2–7% случаев от общего числа травматических повреждений мочеиспускательного канала [4–6].

Значительно чаще имеют место случаи протяжённой инфравезикальной обструкции после хирургии стриктур и облитераций задней уретры, которые изначально локализовались на уровне перепончатого отдела и имели протяжённость 1,5–2 см, то есть, когда имеет место рецидив заболевания [5–8].

Ещё одну группу пациентов составляют больные после хирургии предстательной железы. Такие облитерации, по сути, также являются посттравматическими, но их природой уже следует считать ятрогенный фактор [1–3; 8–11]. Наиболее частой причиной возникновения такой протяжённой обструкции ещё 20–25 лет назад являлась открытая аденомэктомия, а в настоящее время – трансуретральная резекция простаты (ТУРП).

Качественный скачок в диагностике рака простаты и значительное увеличение в последние годы числа радикальных простатэктомий привели к появлению нового вида обструкции – сужению цистоуретроанастомоза, эндоскопическое лечение которого не всегда ликвидирует обструкцию, а порой увеличивает её протяжённость [1; 11–14].

Наиболее эффективным подходом к устранению длинных поражений задней уретры следует считать открытую операцию, которая является сложной хирургической реконструкцией на анатомически изменённых тканях, ответственных за функциональную состоятельность мышечного механизма по удержанию мочи.

Ещё в 1995 году в Массачусетском институте технологий было проведено крупное многопрофильное исследование, которое не смогло ответить на вопрос, какие же факторы ответственны за удержание мочи после формирования нового пузырно-уретрального соустья [15].

По всей видимости, исходя из этих посылов, многие хирурги, особенно представители Американской школы урологии, придерживаются следующей тактики лечения протяжённых инфравезикальных обструкций. На первом этапе лечения восстанавливают анатомическую целостность мочеиспускательного канала, а на втором – при явлениях недержания мочи выполняют либо слинговую операцию, либо имплантируют искусственный сфинктер, причем вторая операция выполняется через 12–18 месяцев после первой [16–19]. Следует подчеркнуть, что эти опера-

* e-mail: mvv55@list.ru

ции могут сопровождаться пролежнями и отторжениями имплантатов, будь то устройство или слинговая петля и, как следствие, приводить к прогрессии стриктурной болезни, как по локализации, так и по протяжённости [18–20].

В начале 2000-х годов на основании математического моделирования нами был разработан способ формирования уретроцистоанастомоза, обеспечивающий «сфинктерный» эффект со снижением риска стрессового недержания в 10–12 раз в сравнении со стандартными методиками [2; 3; 5; 9].

Накопленный опыт с изучением отдаленных результатов лечения явились основанием для проведения настоящего анализа.

Материалы и методы

В исследование с 1995 по 2016 гг. включен 141 пациент с протяжённой инфравезикальной обструкцией. Медиана возраста больных 14–78 лет, причём пациентов старше 55 лет – 77,3%. Этиологическими факторами обструкции явились: тяжёлый дистракционный разрыв перепончато-простатической уретры с отрывом от шейки мочевого пузыря – 8 (5,7%) случаев, операции на задней уретре по поводу посттравматических стриктур и облитераций – 65 (46,1%), открытая аденомэктомия – 46 (32,6%), трансуретральные резекции простаты и шейки мочевого пузыря – 18 (12,7%), радикальная простатэктомия – 4 (2,9%). На момент госпитализации деивация мочи у всех больных осуществлялась посредством цистостомы.

Только у 8 (5,7%) пациентов ранее не проводились какие-либо оперативные вмешательства на уретре. 133 пациента перенесли множество хирургических вмешательств, так, одну операцию в анамнезе имели – 28 (19,8%) человек; две – 31 (22,1%); три – 36 (25,5%); более трех – 38 (26,9%) человек. Наиболее часто используемыми операциями у пациентов были: резекция уретры с концевым анастомозом, операция Соловова, ТУР шейки мочевого пузыря и внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ).

Всем больным, помимо общепринятых клинических методов диагностики, для определения протяжённости обструкции выполняли восходящую уретроцистографию и микционную цистоуретрографию. В отдельных случаях стандартную диагностику дополняли МРТ исследованием уретры и мочевого пузыря. Медиана протяжённости обструкции составляла 4–7 см.

Все больные были подвергнуты рецистотомии и формированию уретроцистоанастомоза из промежностного доступа по ранее опубликованной методике («Урология и нефрология», 1993, № 5; «Урология», 2005, № 3).

Результаты и обсуждение

Одной из задач данной работы являлось проведение клинко-статистического анализа по этиологическим факторам, приводящим к возникновению протяжённой инфравезикальной обструкции, ликвидация которой требовала создания нового пузырно-уретрального со-

Табл. 1. Причины протяжённой инфравезикальной обструкции (n = 141)

Этиологическая причина	1995–2005 гг.		2006–2016 гг.	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Первичный дистракционный отрыв уретры от шейки мочевого пузыря	5	4,6%	3	9,1%
Повторные открытые операции на уретре по поводу рецидивных стриктур и облитераций	53	49,1%	12	36,4%
Чреспузырная аденомэктомия	43	39,8%	3	9,1%
ТУР ДГПЖ, ТУР шейки м/пузыря	7	6,5%	11	33,3%
Радикальная простатэктомия	–	–	4	12,1%
Всего	108	100%	33	100%

устья. Такой анализ был проведён в разные десятилетия – временные диапазоны, когда существенно изменились подходы к лечению и хирургия ряда урологических заболеваний (Табл. 1).

Представленные данные показывают, что процентная величина этиологического фактора, который требует выполнения первичной операции уретроцистоанастомоза, когда имеет место протяжённый дистракционный дефект между уретрой и шейкой мочевого пузыря, остаётся невысокой и по нашим данным составляет 4,6–9,1%. Во всех остальных случаях эта операция напрямую или опосредованно была связана с ятрогенными факторами лечения той или иной урологической патологии, независимо, носила ли она открытый или эндоскопический характер.

Обращает на себя внимание значительное изменение структуры патологических состояний, которые приводили к протяжённой инфравезикальной обструкции у больных за анализируемые два десятилетия.

Так, резко уменьшилось число облитераций после чреспузырных аденомэктомий, что бесспорно связано с изменениями в подходах по лечению ДГПЖ. К этому привело широкое использование в клинической практике консервативных методов лечения ДГПЖ с использованием α -блокаторов и ингибиторов 5-альфа редуктазы, а также эндоскопических методов лечения заболевания. Все это явилось причиной резкого снижения числа открытых операций при ДГПЖ, что и способствовало уменьшению числа протяжённых облитераций задней уретры у оперированных больных.

В свою очередь широкое использование и внедрение в клиническую практику таких эндоскопических методов лечения как ТУР ДГПЖ и ТУР шейки мочевого пузыря, привело к росту числа осложнений после их применения, одним из которых является и протяжённая облитерация задней уретры. По нашим данным в структуре причин, требующих выполнения уретроцистоанастомоза после эндоскопических операций на предстательной железе, составила – 33,3%; против 6,5% в период с 1995 по 2005 гг.

Обращает на себя внимание, что на 1/3 снизился процент рецидивных протяжённых стриктурных поражений

задней уретры, что косвенно говорит об улучшении качества первичной хирургии при этой патологии.

В настоящее время стала появляться и новая группа пациентов – больные, которым была выполнена радикальная простатэктомия по поводу рака простаты. Процент таких пациентов, по нашим данным, составил 12,1%; но по мере роста абсолютного числа выполнения данного вида вмешательства, процентное соотношение в структуре причин, приводящих к необходимости выполнения уретроцистоанастомоза, по всей видимости, прогностически будет увеличиваться.

Всем пациентам для ликвидации, протяжённой инфравезикальной обструкции, независимо от причины ее возникновения, была выполнена открытая операция с формированием нового пузырно-уретрального соустья.

Характер этого вмешательства был стандартный: выполнение рецистостомии для оценки состояния шейки мочевого пузыря и его объёма; затем через линейный разрез промежности – выделение уретры, её резекция на уровне полноценного просвета с иссечением рубцовых тканей проксимальнее зоны её резекции до шейки мочевого пузыря и непосредственное формирование уретроцистоанастомоза. Следует подчеркнуть, что такое вмешательство следует выполнять не ранее 4–6 месяцев с момента последней операции, которая выполнялась ранее и имела своей целью ликвидацию возникшей обструкции, но оказалась неэффективной. Причём тип этого вмешательства – открытая или эндоскопическая операция не имеет значения.

Такой промежуток времени необходим для того, чтобы максимально было купировано воспаление в зоне предстоящей операции, полностью завершились процессы репарации и сформировалась полноценная рубцовая ткань, подлежащая иссечению. Для пациентов, у которых первопричиной данного вида обструкции был рак простаты с последующей радикальной простатэктомией, реконструктивная операция может быть выполнена не ранее, чем через 12 месяцев после хирургического лечения рака и отсутствии прогрессирования заболевания.

При прошивании шейки мочевого пузыря в отличие от стандартного поперечного прошивания, у всех больных была использована техника одномоментного глубинно-продольного прошивания шейки мочевого пузыря и его стенки длиной 2,5 см. Этот шов выполнялся с помощью специального инструмента (Патент РФ № 2005421 от 15.01.94).

Такая техника прошивания была разработана нами на основании медико-математического моделирования процесса не только по «качеству» наложения самого шва, но и по возникающей деформации прошитых тканей, в частности, детрузора после натяжения и завязывания лигатуры. Искусственно создаваемая деформация стенки мочевого пузыря приводит к образованию тканевого валика над зоной анастомоза, а число валиков равно числу лигатур, которыми прошивается шейка мочевого пузыря (Рис. 1).

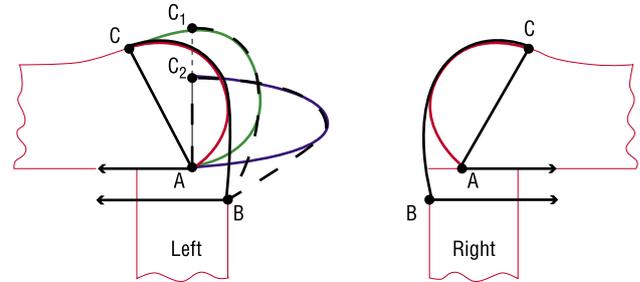


Рис. 1. Медико-математическая схема искусственной деформации шейки мочевого пузыря, приводящей к формированию «валика».

- ◆ Контуры шейки мочевого пузыря и уретры;
- ◆ Ход нити и силы воздействия при затягивании лигатуры (ACB);
- ◆ Частичная деформация стенки детрузора при затягивании лигатуры (AC₁B);
- ◆ Окончательная деформация стенки детрузора при затягивании лигатуры (AC₂B) – валик сформирован

На рисунке – схематично красным цветом обозначены контуры шейки мочевого пузыря и уретры в разрезе, черным цветом – ход лигатуры. AC – продольно-глубинный ход лигатуры через шейку пузыря и частично детрузор, BC – ход лигатуры через просвет шейки мочевого пузыря с последующим прохождением её через стенку уретры после точки B.

Правая часть схемы показывает ход лигатуры, а на левой – возникающая деформация при её затягивании в момент формирования уретроцистоанастомоза. Так, AC₁B – начало деформации при затягивании лигатуры, что обозначено зеленым цветом и AC₂B – окончательная деформация стенки детрузора при затянутой и завязанной лигатуре (синий цвет), когда образовывается искусственный тканевой валик. С позиции математики деформация тканей детрузора возникает из-за его сдавления, когда $AC > AC_1 > AC_2$.

При выполнении операции мы накладывали от 4 до 6 швов на шейку мочевого пузыря, затем прошивали мобилизованную уретру и на катетере формировали уретроцистоанастомоз за счет завязывания лигатур. Такая техника прошивания шейки мочевого пузыря приводит к тому, что после формирования анастомоза на 1–1,5 см проксимальнее его линии формируется «искусственный» замыкательный аппарат из стенки детрузора, который позволяет создавать функциональный эффект по удержанию мочи, тем самым минимизируя вероятность тотального недержания мочи после операции (Рис. 2).

У всех оперированных больных на момент выписки была ликвидирована инфравезикальная обструкция и восстановлено мочеиспускание естественным путем.

Важным критерием качества проведённой операции по восстановлению проходимости уретры считается оценка следующих функциональных критериев: скорость потока мочи, контролируемый объем наполнения мочевого пузыря и способностью больного к его удержанию, не вызывающего социального дискомфорта. Согласно рекомендациям, EAU изначальный временной критерий

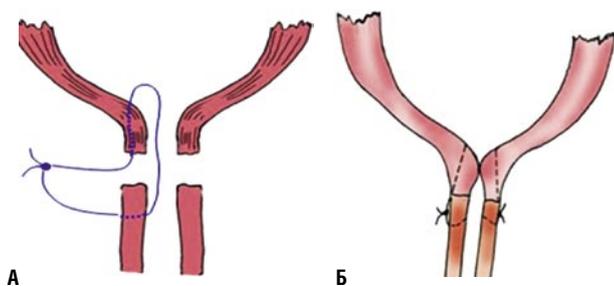


Рис. 2. Схема прохождения хирургической нити при глубинно-продольном прошивании шейки мочевого пузыря (А) и формирование «физиологической обструкции» проксимальнее линии уретроцистоанастомоза (Б)

такой оценки проводится не ранее чем через 4 месяца после оперативного вмешательства.

Учитывая, что данный клинический анализ основан на 20-и летнем опыте использования данной хирургической методики, а также широкой географией проживания больных, у которых она была применена, представить все отдаленные результаты лечения в полном объеме не представляется возможным. Далее будет представлен такой анализ у 54 пациентов (38%) со сроками диспансерного наблюдения после операции от 1 года до 5 лет.

Рецидива заболевания не было отмечено ни в одном клиническом наблюдении, что доказано методами анкетирования, показателями урофлоуметрии и в отдельных случаях результатами восходящей уретроцистографии. Больным не требовались эндоскопические «коррекции» зоны анастомоза или бужирование.

При проведении анализа отдаленных результатов особый акцент нами был сделан на качестве удержания мочи пациентами. Эти данные представлены в таблице 2.

Полученные нами результаты существенно позитивно отличались от среднестатистических. В связи с этим, нами была изучена связь недержания мочи после операции с этиологическими факторами, которые явились причиной протяжённой инфравезикальной обструкции (Табл. 3).

Как видно из таблицы 3, которая из-за небольшой выборки представлена в абсолютных цифрах, худшие функциональные результаты по степени недержания мочи после выполнения уретроцистоанастомоза встретились в случаях, где протяжённая инфравезикальная

Табл. 2. Стрессовое недержание мочи после формирования уретроцистоанастомоза (n = 54)

Стрессовое недержание мочи	Абс. число	%
Клинические проявления отсутствуют	34	62,9%
Легкая степень (потеря мочи до 15%)	12	22,3%
Средняя степень (потеря мочи до 40%)	4	7,4%
Тяжелая степень (потеря мочи до 65%)	2	3,7%
Тотальное недержание мочи	2	3,7%

Табл. 3. Стрессовое недержание мочи после уретроцистоанастомоза в зависимости от причины инфравезикальной обструкции (n = 20)

Этиологическая причина	Степень НМ			
	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая	Тотальная
Первичный дистракционный отрыв уретры от шейки мочевого пузыря	1	–	–	–
Повторные открытые операции на уретре по поводу рецидивных стриктур и облитераций	2	–	–	1
Чреспузырная аденомэктомия	–	–	1	–
ТУР ДГПЖ, ТУР шейки м/пузыря	7	2	1	1
Радикальная простатэктомия	2	2	–	–

обструкция была связана с эндоскопической хирургией и воздействием энергии на ткани, что бесспорно приводило к серьёзным нейрогенным расстройствам не только трофического, но и функционального характера.

В качестве эффективности применения данного вида хирургии представляем следующий клинический случай.

Пациент П., 68 лет. Обратился в отделение урологии клиники РостГМУ с жалобами на отсутствие мочеиспускания естественным путём, наличие цистостомы.

12.11.2014 г. была выполнена радикальная простатвезикулэктомия по поводу верифицированного рака простаты. В период с января 2015 по апрель 2016 гг. по поводу стойкой обструктивной симптоматики выполнено 6 ТУР шейки мочевого пузыря и ВОУТ. В мае 2016 г. в связи с острой задержкой мочи, которую не удалось разрешить консервативно, установлена цистостома.

Соматический статус удовлетворительный. Обще-клинические и биохимические показатели крови в пределах нормы. PSA от 05.10.16 г.: общий – 0,001 нг/мл, УЗИ почек – без патологии. Выполнена ретроградная и антеградная цистоуретрография, выявлена протяжённая облитерация бульбозного отдела уретры до шейки мочевого пузыря (Рис. 3).

Диагноз: состояние после радикальной простатвезикулэктомии, множественных ТУР шейки мочевого пузыря и ВОУТ. Протяжённая облитерация задней уретры. Цистостома.



Рис. 3. Ретроградная и антеградная цистоуретрограммы до операции

После обследования выполнено хирургическое лечение в объеме: рецистотомия, резекция уретры, формирование уретроцистоанастомоза из промежностного доступа.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Заживление послеоперационной раны на промежности рег *grit*am.

На 15-е сутки после операции восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Выполнена контрольная ретроградная уретроцистография, на которой признаков затеков контрастного вещества нет, проходимость уретровезикального сегмента хорошая (Рис. 4).



Рис. 4. Ретроградная уретроцистограмма. 15-е сутки после операции

Пациент выписан из отделения с самостоятельным мочеиспусканием хорошей струей.

Контрольный осмотр через 9 месяцев после операции. Жалобы на недержание мочи при физических нагрузках. СНМП по опроснику IPSS – 11 баллов; QoL – 4 балла. Объем мочеиспускания за сутки – 1200–1500 мл: днем – 5–6 раз (150–180 мл), ночью – 1–2 раза (160–200 мл). Использует 1–2 прокладки. Потеря мочи за сутки равна 90–200 мл (16%). Результаты урофлоуметрии представлены на Рис. 5.

Учитывая сроки с момента операции, степень стрессового недержания мочи, в настоящее время выполнение операции по его ликвидации признано нецелесообразным. За больным продолжено диспансерное наблюдение.

Выводы

Реконструктивная хирургия при протяжённых инфравезикальных обструкциях, требующая создания нового пузырно-уретрального соустья (уретроцистоанастомоз), в 90–95% случаев связана с ятрогенными факторами её возникновения. Следует подчеркнуть, что

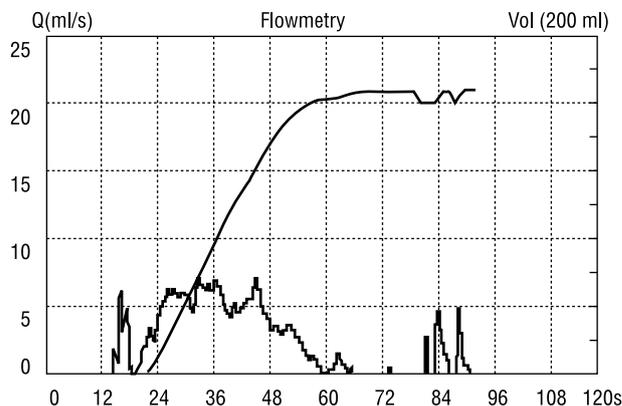


Рис. 5. Урофлоуметрия через 9 месяцев после формирования уретроцистоанастомоза

в последнее десятилетие значительно изменились этиологические факторы, приводящие к возникновению данного вида обструкции. И только в 5–10% такая протяжённая облитерация бывает первичной, что связано с тяжёлой механической травмой тазового костного кольца, приводящей в свою очередь к протяжённому distractionному разрыву мочеиспускательного канала.

При выполнении операции создания уретроцистоанастомоза следует помнить, что её выполнение связано не только с восстановлением анатомической целостности «разрушенного» сегмента мочеиспускательного канала, но и необходимостью сохранения функциональной состоятельности по качеству удержания мочи в послеоперационном периоде.

Разработанная методика проведения данного вида вмешательства в клинике урологии РостГМУ позволяет профилактировать, прогнозировать и существенно минимизировать данный вид осложнения после операции, что проверено и доказано многолетней практикой и наблюдениями за пациентами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рева, И.А. Факторы риска развития и методики коррекции послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза (обзор литературы) / И.А. Рева, А.В. Живов, А.Н. Берников, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2017. – № 2. – С. 104–112. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-104-112. [Reva, I.A. Faktory riska razvitiya i metodiki korrekcii posleoperacionnogo stenoza vezikouretiral'nogo anastomoza (obzor literatury) / I.A. Reva, A.V. Zhivov, A.N. Bernikov, D.Yu. Pushkar' // Onkourologiya. – 2017. – № 2. – S. 104–112. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-104-112].
2. Коган, М.И. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры / М.И. Коган, В.В. Красулин, В.В. Митусов и др. // Урология. – 2015. – № 2. – С. 17–23. [Kogan, M.I. Operativnoe lechenie striktur i obliteracij uretry / M.I. Kogan, V.V. Krasulin, V.V. Mitusov i dr. // Urologiya. – 2015. – № 2. – С. 17–23].
3. Коган, М.И. Нестандартные чреспромежностные анастомозы при резекции стриктур задней уретры / М.И. Коган, В.В. Красулин, В.В. Митусов, В.П. Глухов // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 61. [Kogan, M.I. Nestandartnyye chrespromezhnostnyye anastomozy pri rezekcii striktur zadnej uretry / M.I. Kogan, V.V. Krasulin, V.V. Mitusov, V.P. Gluhov // Urologicheskie vedomosti. – 2015. – T. 5, № 1. – S. 61].

4. Синельников, Л.М. Структура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Л.М. Синельников, В.В. Протошчак, А.Ю. Шестаев и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 2. – С. 80–87. [Sinel'nikov, L.M. Striktura uretry: sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury) / L.M. Sinel'nikov, V.V. Protoshchak, A.YU. Shestaev i dr. // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. – 2016. – № 2. – S. 80–87].
5. Коган, М.И. – Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия: иллюстрированное руководство / М.И. Коган. – М.: Практическая медицина, 2010. – 139 с. [Kogan, M.I. – Striktury uretry u muzhchin. Rekonstruktivno-vosstanovitel'naya hirurgiya: illyustrirovannoe rukovodstvo / M.I. Kogan. – M.: Prakticheskaya medicina, 2010. – 139 s].
6. Joshi, P.M. Injury in Pelvic Fracture Urethral Injury Is Membranobulbar: Fact or Myth / P.M. Joshi, D.J. Desai, D. Shah et al. // Urology. – 2017. – № 102. – P. e9-e10. doi: 10.1016/j.urology.2017.01.004.
7. Красулин, В.В. Результаты лечения первичных и осложнённых стриктур уретры / В.В. Красулин, В.П. Глухов, А.В. Хасигов и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 3 (69). – С. 38–41. [Krasulin, V.V. Rezul'taty lecheniya pervichnyh i oslozhnyonnyh striktur uretry / V.V. Krasulin, V.P. Gluhov, A.V. Hasigov i dr. // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017. – T. 12, № 3 (69). – S. 38–41].
8. Коган, М.И. Внутренняя оптическая уретротомия при стриктурной болезни уретры усложняет последующую реконструктивную операцию / М.И. Коган, В.В. Митусов, В.В. Красулин и др. // Урология. – 2012. – № 3. – С. 27–30. [Kogan, M.I. Vnutrennyaya opticheskaya uretrotomiya pri strikturnoj bolezni uretry uslozhnyaet posleduyushchuyu rekonstruktivnuyu operaciyu / M.I. Kogan, V.V. Mitusov, V.V. Krasulin i dr. // Urologiya. – 2012. – № 3. – S. 27–30].
9. Митусов, В.В. Цистоуретроанастомоз в лечении протяжённой стриктуры задней уретры у мужчин: автореф. дис... д-ра мед. наук / В.В. Митусов – Санкт-Петербург, 2005. – 45 с. [Mitusov, V.V. Cistourethroanastomoz v lechenii protyazhennoj striktury zadnej uretry u muzhchin: avtoref. dis... d-ra med. nauk / V.V. Mitusov – Sankt-Peterburg, 2005. – 45 s].
10. Kampanga, M. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies / M. Kampanga, F. Dahmani, F. Hakami et al. // Prog Urol. – 1994. – Vol. 4, № 5. – P. 683–687.
11. Webb, D.R. An analysis of the causes of the bladder neck contracture after open and robot – assisted laparoscopic radical prostatectomy / D.R. Webb, K. Sethi, K. Gee // BJU Int. – 2009. – Vol. 103, № 7. – P. 957-963. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08278.x.
12. Чибичян, М.Б. Перипростатическое воспаление как фактор риска развития стеноза везико-уретрального анастомоза после радикальной простатэктомии / М.Б. Чибичян, М.И. Коган, Т.О. Лаптева и др. // Урология. – 2015. – № 6. – С. 52–57. [CHibichyan, M.B. Periprostaticheskoe vospalenie kak faktor riska razvitiya stenoza veziko-uretral'nogo anastomoza posle radikal'noj prostatektomii / M.B. CHibichyan, M.I. Kogan, T.O. Lapteva i dr. // Urologiya. – 2015. – № 6. – S. 52–57].
13. Ghazi, A. Complications associated with extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy using the standardized Martin classification / A. Ghazi, E. Scosyrev, H. Patel et al. // Urology. – 2013. – Vol. 81, № 2. – P. 324-331. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.106.
14. Неёков, К. Endoscopic treatment of complete obliteration of posterior urethra / К. Неёков, П. Панчев, С. Киритов // Khirurgiia (Sofia). – 2001. – Vol. 57, № 3–4. – P. 38–40.
15. Sullivan, M.P. Management of Incontinence Following Radical Prostatectomy / M.P. Sullivan, J. Hutcheson, S.B. Yalla // Infect Urol. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 46–56.
16. Живов, А.В. Пошаговая коррекция уретровезикального анастомоза стеноза и тяжёлого недержания (доклад клинического случая) / А.В. Живов, П.С. Кызласов // Урология. – 2016. – № 3. – С. 117–119. [ZHivov, A.V. Poshagovaya korrekciya uretrovezikal'nogo anastomoza stenoza i tyazhyologo nederzhaniya (doklad klinicheskogo sluchaya) / A.V. ZHivov, P.S. Kyzlasov // Urologiya. – 2016. – № 3. – S. 117–119].
17. Trost, L. Male stress urinary incontinence: a review of surgical treatment options and outcomes / L. Trost, D.S. Elliott // Adv Urol. – 2012;2012: 287489. doi: 10.1155/2012/287489 doi: 10.1155/2012/287489.
18. Barski, D. Review of surgical implant procedures for male incontinence after radical prostatectomy according to IDEAL framework / D. Barski, H. Gerullis, T. Otto // Updates Surg. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 327-338. doi: 10.1007/s13304-017-0460-x.
19. Herschorn, S. Update on management of post-prostatectomy incontinence in 2013 // Can Urol Assoc J. – 2013. – Vol. 7, № 9–10 Suppl 4. – P. S189-191. doi: 10.5489/ cuaj.1621.
20. Linder, B.J. Perioperative Complications following Artificial Urinary Sphincter Placement / B.J. Linder, J.T. Piotrowski, M.J. Ziegelmann et al. // J Urol. – 2015. – Vol. 194, № 3. – P. 716-720. doi:10.1016/j.juro.2015.02.2945.

РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Деев Р.В.*^{1,2}, Плакса И.Л.¹, Бозо И.Я.¹, Мжаванадзе Н.Д.², Сучков И.А.², Червяков Ю.В.³, Староверов И.Н.³, Калинин Р.Е.², Исаев А.А.¹, Матвеев С.А.⁴УДК: 616.33-084:577.2/2
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.62.14.013¹ Институт стволовых клеток человека, Москва² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань³ Областная клиническая больница, Ярославль⁴ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. В исследование включены пациенты, находившиеся в клиническом исследовании по оценке безопасности и эффективности применения генной терапии при помощи pl-VEGF165 у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза (ClinicalTrials.gov: NCT03068585). Всего через 5 лет в исследование включено 36 пациентов, получивших генотерапевтический препарат и 12 больных группы контроля. Пациентам выполнялась регистрация нежелательных явлений, а также оценка дистанции безболевого ходьбы, лодыжечно-плечевого индекса, чрескожно определяемого кислорода. Побочных эффектов, связанных с применением pl-VEGF165 зарегистрировано не было. Различия частоты развития серьезных сердечно-сосудистых событий (pl-VEGF165 5/36 против 2/12 в контроле; P = 0,85), онкологических заболеваний (pl-VEGF165 1/36 против 0/12 в контроле; P = 0,38) и нарушения зрения (не зафиксировано в обеих группах) за 5-летний период наблюдения не достигли статистической значимости. Сохранность целевой конечности составила 95% в клинической группе и 67% в группе контроля. Показатель ДБХ в клинической группе к концу пятого года увеличился на 288% (с 105,7±16,5 м до 384±39 м). Наибольший прирост ДБХ с 24,3±5,3 м до 378±73,1 м определялся при III стадии заболевания. Также установлена положительная динамика лодыжечно-плечевого индекса и тканевого напряжения кислорода.

Таким образом, применение pl-VEGF165 следует считать безопасным. Терапевтический эффект генной индукции ангиогенеза сохраняется в течение пяти лет, с максимальным приростом к концу 3 года и наиболее выражен у больных с III стадией заболевания.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, перемежающаяся хромота, терапевтический ангиогенез, отдаленные результаты, плазида, VEGF165.

Введение

По данным мировой и российской статистики хроническая ишемия нижних конечностей имеет глобальное распространение, а критическая ишемия нижних конечностей только в России является причиной высоких ампутаций у 30–40 тыс. человек ежегодно [15]. При этом результаты крупных фармакоэкономических исследований показали, что увеличение затрат на оказание помощи пациентам с заболеваниями периферических артерий уже не приводит к уменьшению их количества [14]. Несмотря на рост эффективности эндоваскулярных вмешательств и оперативного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов нижних

RESULTS OF 5-YEAR OBSERVATION OF PATIENTS WITH DISEASES OF PERIPHERIC ARTERIES AFTER GENE THERAPYДеев Р.В.*^{1,2}, Plaksa I.L.¹, Boso I.Y.¹, Mzhavanadze N.D.², Suchkov I.A.², Chervyakov Yu.V.³, Staroverov I.N.³, Kalinin R.E.², Isaev A.A.³, Matveev S.A.⁴¹ Institute of Human Stem Cells, Moscow² Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan³ State Regional Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital", Yaroslavl⁴ Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. This study included patients who were in a clinical study evaluating the safety and efficacy of gene therapy with pl-VEGF165 in patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic origin (ClinicalTrials.gov: NCT03068585). In just 5 years the study included 36 patients who received a gene therapy drug and 12 patients in the control group. Patients were registered for adverse events, as well as an assessment of the pain-free walking distance (PWF), ankle-brachial index (ABI), transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂). There were no side effects associated with the use of pl-VEGF165. Differences in the incidence of adverse cardiovascular events (pl-VEGF165 5/36 versus 2/12 in control, P = 0,85), oncological diseases (pl-VEGF165 1/36 vs 0/12 in control, P = 0,38) and visual impairment (not recorded in both groups) over the 5-year follow-up period did not reach statistical significance. The safety of the target limb was 95% in the clinical group and 67% in the control group. The PWF in the clinical group increased by 288% by the end of the fifth year (from 105,7±16,5 m to 384±39 m). The greatest increase in PWF from 24,3±5,3 m to 378±73,1 m was determined in the III stage of the disease. Also positive dynamics of the ABI and TcPO₂ was established.

Therefore, the use of pl-VEGF165 should be considered safe. The therapeutic effect of gene induction of angiogenesis persists for five years, with a maximum increase by the end of 3 years and is most pronounced in patients with stage III disease.

Keywords: peripheral arterial disease, intermittent claudication, therapeutic angiogenesis, long-term results, plasmid, VEGF165.

конечностей, в развитых странах выполняется от 188 до 263 ампутаций на 100 000 населения в год [6]. Это, вероятно, обусловлено достижением предела возможностей хирургической помощи и умеренным эффектом большей части терапевтических средств коррекции ишемии, что явилось предпосылкой для проведения клинических исследований новых лекарственных средств на основе технологий генной терапии – терапевтического ангиогенеза [18; 20]. Следует отметить, что большинство проведенных регистрационных клинических исследований II–III фазы было направлено на оценку возможности применения терапевтического ангиогенеза как средства «спасения» конечности у больных с терминальной стадией заболе-

* e-mail: romdey@gmail.com

вания, что обусловило неудачу большинства из них [10; 16]. Вместе с тем, проходящие сейчас клинические исследования II и III фаз предполагают применение повышенных доз плазмидных генотерапевтических препаратов и многокурсовых режимов внутримышечного введения [21; 11]. В связи с прогрессом клинических исследований особую важность представляют данные отдаленных результатов оценки безопасности и эффективности генноопосредованной индукции ангиогенеза. Ранее уже были опубликованы результаты отсроченных наблюдений за пациентами из этой группы – через 1 и 3 года [1–3; 12; 13]. Была показана безопасность и продолжающиеся лечебные эффекты, характерные преимущественно для пациентов с тяжелой перемежающейся хромотой.

Целью данного отсроченного исследования является оценка отдаленной безопасности и эффективности применения генной терапии у больных с ХИНК через 5 лет после генной терапии.

Материал и методы

Характеристика пациентов. После завершения регистрационного клинического исследования (КИ) 26/3 фазы 48 его участников (12 пациентов группы контроля и 36 пациентов клинической группы) дали согласие на участие в отсроченном 5-летнем наблюдении. У всех пациентов исходно была диагностирована перемежающаяся хромота и (или) критическая ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза без некротических изменений, что соответствует II–III стадии заболевания по Фонтейну в модификации А.В. Покровского (дистанция ходьбы менее 1000 м и отсутствие язвенно-некротических изменений мягких тканей конечностей). У всех включенных в исследование пациентов с III стадией заболевания не могла быть выполнена реваскуляризирующая операция, в связи с протяженностью поражения и выраженностью морфологических изменений сосудистой стенки. Объективно нереконструктабельность сосудистого русла оценивалась по классификации путей оттока (Rutherford et al., 1997) и соответствовала 7–10 баллам, при условии, что 1 балл означает хорошие пути оттока, 10 баллов – изолированный, «слепой» сегмент без магистральных артерий.

В зависимости от топографии и распространенности патологического процесса у включенных больных были определены следующие клиничко-морфологические варианты атеросклероза сосудов нижних конечностей:

- 1) проксимальный вариант – окклюзия бедренной артерии и проходимость аорто-бедренного сегмента;
- 2) многоуровневый вариант – окклюзия поверхностной бедренной артерии, подколенной и берцовых артерий;
- 3) дистальный вариант – окклюзия или гемодинамически значимый стеноз берцовых артерий.

Характеристика pl-VEGF165. pl-VEGF165 представлял собой активное вещество препарата «Неоваскулген», применялся в составе лекарственного средства в дозе и

режиме, указанном в ходе протокола клинического исследования и соответствующим действующей инструкции по применению: препарат сохранялся в виде лиофилизата для разведения 2 мл воды для инъекций непосредственно перед применением; раствор вводился внутримышечно, через 5 инъекций в мышцы голени, двукратно, по 1,2 мг с интервалом в 14 дней (суммарная доза составила 2,4 мг). Пациенты получали препарат только в ходе 26/3 фазы регистрационного клинического исследования, при последующем наблюдении повторных введений не выполнялось.

Дизайн и контрольные временные точки отсроченного наблюдения. Регистрационное клиническое исследование 26/3 фазы было спланировано как рандомизированное, открытое, сравнительное исследование продолжительностью 6 месяцев. 100 больных ХИНК были распределены на контрольную группу (n = 25), получавшую стандартную консервативную терапию без применения цилостазола и простагландинов, и клиническую группу (n = 75), которым также осуществлялось введение pl-VEGF165. Длительность протокола регистрационного клинического исследования составила 0,5 года. Контрольные сроки обследования в период наблюдения за пациентами (n = 48) после завершения КИ проводились через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после введения pl-VEGF165. На протяжении этого времени все пациенты получали стандартную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту и (или) клопидогрел 75 мг, статины в индивидуально подобранной дозировке с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, а также пентоксифиллин без использования простагландинов и простагландинов.

Все пациенты перед включением в отсроченное наблюдение были информированы о целях и задачах исследования, потенциальной пользе от участия и возможных рисках. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. В исследовании участвовали пациенты, проходившие лечение в Рязанском областном кардиологическом диспансере и Ярославской областной клинической больнице. Протокол отсроченного наблюдения в обоих клинических центрах получил одобрение локальных этических комитетов и зарегистрирован в международном реестре (ClinicalTrials.gov: идентификатор – NCT03068585).

Оценка безопасности. Оценка безопасности осуществлялась на протяжении 5 лет наблюдения путем регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Во время скрининга пациентам выполнялись ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи с целью выявления сопутствующих и фоновых заболеваний. Для исключения онкологических заболеваний и других осложнений – флюорография, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия и маммография по показаниям.

Оценка эффективности. Во время контрольных исследований выполнялась оценка тех же показателей, ко-

торые применялись в качестве критериев эффективности в ходе регистрационного клинического исследования. В связи с тем, что группу пациентов составили больные перемежающейся хромотой и страдающие болями в покое, то в качестве первичного критерия эффективности был принят показатель ДБХ, измерение которого осуществлялось при помощи тредмил-теста на беговой дорожке при угле подъема 0° и скорости 1 км/час., регистрацией пройденного расстояния от начала ходьбы и до наступления болевых ощущений в мышцах конечностей (уровень доказательности В согласно TASC-II). Стадия заболевания определялась согласно классификации Фонтейна в модификации А.В. Покровского, которая повсеместно применяется сосудистыми хирургами России и Украины; согласно ей при IIб стадии ДБХ составляет более от 200 м до 1000 м, при 2Б стадии – менее 200 м, но более 50 м; при 3 стадии – менее чем 50 м и (или) наличие болей покоя без трофических изменений тканей (трофическая язва и (или) некроз). В качестве вторичных критериев эффективности использовались ТсРО₂ пораженной конечности и ЛПИ (табл. 1). В качестве суррогатных конечных точек учитывали количество летальных исходов и количество ампутаций в группах к концу 5 года наблюдения.

Статистическая обработка данных. Абсолютные значения показателей эффективности (ДБХ, ЛПИ и ТсРО₂) соответствовали ненормальному распределению, ввиду чего для статистического анализа использовались непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни и метод сравнения парных случаев Вилкоксона), а также Хи-квадрат-тест для оценки значимости различий частоты событий в клинической группе и группе контроля.

Результаты

Исходные характеристики пациентов отсроченного наблюдения. Сравнительный анализ исходных характеристик показал, что группы были равнозначными по гендерному распределению, возрасту, значениям первичного и вторичных критериев эффективности. Исходные значения ДБХ были сопоставимы между обеими группами: 105,7±16,5 м и 99,3±8,4 м (р = 0,672) в клинической и контрольной группах, соответственно. Структура распределения пациентов по стадиям заболевания и уровню поражения сосудов нижних конечностей также значительно не отличалась – в обеих группах преобладали больные со IIб стадией и дистальным типом поражения (Табл. 1). У пяти больных клинической группы и одного группы контроля в начале исследования отмечались боли покоя различной степени выраженности.

Оценка безопасности. Нежелательных явлений, связанных с применением рl-VEGF165, не зарегистрировано. Летальность за весь период наблюдения была равной в группах и составила 16,6% – 6/36 и 2/12 в рl-VEGF165-группе и группе контроля, соответственно. Двум пациентам рl-VEGF165-группы (n = 36) и 4 группы контроля (n = 12) была выполнена ампутация нижней конечности в связи с прогрессированием ишемии и не-

Табл. 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Клиническая группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 12)	Статистическая значимость различий, p
Средний возраст	63,3±9,4	64,6±5,2	0,421*
Гендерное соотношение			
Муж.	n = 25 (69,4%)	n = 7 (58%)	1,000**
Жен.	n = 11 (30,6%)	n = 5 (42%)	1,000**
Курение			
Да	n = 10 (27,7%)	n = 4 (33,4%)	0,617**
Нет	n = 26 (72,3%)	n = 8 (66,6%)	0,425**
Сахарный диабет			
I тип	–	–	–
II тип	n = 4 (11,1%)	n = 1 (8,3%)	0,674**
Стадия ХИНК			
IIa	n = 2 (5,6%)	–	0,326**
IIb	n = 21 (58,3%)	n = 9 (75%)	0,423**
III	n = 13 (36,1%)	n = 3 (25%)	0,143**
Уровень окклюзии			
Проксимальный	n = 10 (27,8%)	n = 2 (16%)	0,246**
Дистальный	n = 15 (41,6%)	n = 6 (50%)	0,465**
Многоуровневая окклюзия	n = 11 (30,6%)	n = 4 (34%)	0,674**
ДБХ, м.	99,3±8,1	105,7±16,5	0,672***
ЛПИ	0,39±0,03	0,47±0,01	0,062***
ТсРО ₂ , мм рт. ст.	64,2±3,9	66,7±3,8	0,681***

Примечания: * – t-критерий Вилкоксона; ** – Хи-квадрат; *** – U-критерий Манна-Уитни.

Табл. 2. Число смертей, ампутаций и серьезных сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах за 5 лет

Показатель	Клиническая группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 12)	Статистическая значимость различий между группами*
Смерть	6 (16,6%)	2 (16%)	p = 0,845
Число ампутаций	2 (5%)	4 (33%)	p = 0,008
ОИМ	3 (8,3%)	1 (8,3%)	p = 1,0
ОНМК	2 (5,5%)	1 (8,3%)	p = 0,864
Злокачественная опухоль	1 (2,7%)	0	p = 0,942

Примечания: * – Хи-квадрат; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

возможностью выполнения реваскуляризирующей операции, таким образом, сохранность целевой конечности составила 95% и 67%, соответственно (Табл. 2). У 2 пациентов группы контроля и 5 больных рl-VEGF165-группы было зафиксировано развитие сердечно-сосудистых осложнений вследствие генерализованного характера атеросклеротического поражения. У одного пациента клинической группы на 3 году наблюдения был диагностирован рак почки на стадии метастазирования, что и привело к его гибели.

Оценка эффективности. В клинической группе максимальное увеличение ДБХ на 288% с $105,7 \pm 16,5$ м до $410,6 \pm 86,1$ ($p = 0,0001$) было выявлено к концу 3 года наблюдения. Последующие два года в целом характеризовались стабилизацией достигнутых значений – определялось незначительное снижение этого показателя к концу 5 года наблюдения до $384,1 \pm 39,6$ м. В группе контроля показатели ДБХ практически не изменялась (Табл. 3). Наиболее выраженное увеличение ДБХ в клинической группе было выявлено у пациентов с III стадией заболевания ($n = 13$) – этот показатель возрос к концу 5-летнего наблюдения с $24,3 \pm 5,3$ м до $378 \pm 73,1$ м ($p = 0,0001$). При этом в отличие от динамики средних показателей в клинической группе в целом, максимальный прирост наблюдался лишь к концу 5 года наблюдения. В зависимости от уровня поражения наибольший прирост ДБХ определялся у больных с дистальным и многоэтажным типом поражения – с $89 \pm 20,9$ до $510 \pm 90,7$ ($p = 0,0001$) и с $109,1 \pm 43,5$ до $364,4 \pm 49,8$ ($p = 0,001$), соответственно. При поражении проксимального русла положительная динамика ДБХ была менее выражена – с $127,8 \pm 19,7$ до $218,0 \pm 57,4$ ($p = 0,012$). В группе контроля селективный анализ в зависимости от стадии заболевания и уровня окклюзии не проводился ввиду малого количества больных (Табл. 3). Среднее значение ЛПИ в клинической группе за 5-летний срок наблюдения выросло с $0,47 \pm 0,01$ до $0,51 \pm 0,02$ ($p = 0,049$), с достижением максимального показателя $0,56 \pm 0,02$ к концу 1 года наблюдения ($p = 0,028$). Показатели макрорегимодинамики коррелировали со зна-

чением $TcPO_2$, который увеличился на 27% с $66,7 \pm 3,8$ мм рт. ст. до $84,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p = 0,021$), при максимальном значении $90,6 \pm 0,4$ мм рт. ст. на 2 году наблюдения. В контрольной группе отмечалось лишь небольшое увеличение показателя ЛПИ с $0,39 \pm 0,03$ до $0,42 \pm 0,02$ ($p = 0,32$), с незначительными колебаниями на протяжении всего 5-летнего срока наблюдения. Увеличение $TcPO_2$ к концу второго года наблюдения на 26% с $64,2 \pm 3,4$ до $81 \pm 2,0$ мм рт. ст. определялась до конца 2 года, которое сменилось умеренным постепенным снижением показателя к 5 году на 7,4% (Табл. 3).

Обсуждение

Целью 5-летнего отсроченного наблюдения была оценка отдалённых результатов в виде показателей безопасности и эффективности применения индукции ангиогенеза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Установлено, что применение *pl-VEGF165* не сопровождается увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний и нарушений зрения. Это указывает на то, что данный препарат является локальным индуктором ангиогенеза, не обладающим системным действием, что соотносится с данными зарубежных авторов, полученных в отношении геннотерапевтических препаратов [16], а также клинически подтверждает ранее выявленные в эксперименте закономерности [9]. Настоящее исследование является одним из наиболее продолжительных клинических наблюдений, направленных на оценку отдалённой безопасности и эф-

Табл. 3. Первичные и вторичные критерии эффективности: динамика за 5 лет

Параметр		Значения, М±m						
		Исходно (n/n = 36/12)	6 мес. (n/n = 36/12)	1 год (n/n = 36/12)	2 года (n/n = 30/10)	3 года (n/n = 28/8)	4 года (n/n = 26/5)	5 лет (n/n = 22/3)
Клиническая группа (n = 36)	ДБХ	$105,7 \pm 16,6$ P# = 0,672	$223,4 \pm 30,8$ P = 0,008 P# = 0,001	$305,5 \pm 45,1$ P = 0,012 P* = 0,001 P# = 0,0001	$354,7 \pm 54,4$ P = 0,240 P* = 0,002 P# = 0,0001	$410,7 \pm 86,1$ P = 0,160 P* = 0,000 P# = 0,0001	$365,8 \pm 39,3$ P = 0,021 P* = 0,001 P# = 0,0001	$384,1 \pm 39,6$ P = 0,108 P* = 0,003 P# = 0,0001
	ЛПИ	$0,47 \pm 0,01$ P# = 0,120	$0,5 \pm 0,03$ P = 0,152 P# = 0,010	$0,56 \pm 0,02$ P = 0,028 P* = 0,016 P# = 0,353	$0,55 \pm 0,02$ P = 0,681 P* = 0,024 P# = 0,239	$0,52 \pm 0,03$ P = 0,265 P* = 0,046 P# = 0,285	$0,51 \pm 0,02$ P = 0,324 P* = 0,050 P# = 0,024	$0,51 \pm 0,02$ P = 1,000 P* = 0,049 P# = 0,010
	$TcPO_2$	$66,7 \pm 3,8$ P# = 0,6*1	$62,7 \pm 4,9$ P = 0,210 P# = 0,680	$86,9 \pm 2,3$ P = 0,006 P* = 0,013 P# = 0,012	$90,7 \pm 4,9$ P = 0,032 P* = 0,0001 P# = 0,009	$88,4 \pm 1,1$ P = 0,125 P* = 0,014 P# = 0,016	$86,9 \pm 1,1$ P = 0,426 P* = 0,017 P# = 0,052	$*4,1 \pm 1,8$ P = 0,214 P* = 0,021 P# = 0,026
Контрольная группа (n = 12)	ДБХ	$99,3 \pm 8,1$	$97,6 \pm 9,2$ P = 1,000	$109,4 \pm 9,8$ P = 0,860 P* = 0,762	$123,1 \pm 8,4$ P = 0,762 P* = 0,172	$110,0 \pm 10,1$ P = 0,340 P* = 0,243	$98,3 \pm 5,4$ P = 0,124 P* = 1,000	$86,7 \pm 4,6$ P = 0,072 P* = 0,842
	ЛПИ	$0,39 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,03$ P = 1,000	$0,52 \pm 0,03$ P = 0,012 P* = 0,032	$0,49 \pm 0,02$ P = 0,846 P* = 0,024	$0,4* \pm 0,02$ P = 1,000 P* = 0,014	$0,42 \pm 0,02$ P = 0,640 P* = 0,264	$0,42 \pm 0,02$ P = 1,000 P* = 0,320
	$TcPO_2$	$64,2 \pm 3,9$	$60,6 \pm 4,6$ P = 0,312	$76,2 \pm 2,0$ P = 0,025 P* = 0,014	$81,7 \pm 2,0$ P = 0,052 P* = 0,010	$76,8 \pm 2,2$ P = 0,210 P* = 0,023	$77,3 \pm 1,1$ P = 0,462 P* = 0,032	$73,6 \pm 1,2$ P = 0,121 P* = 0,042

Примечания: P – значимость внутригрупповых различий при сравнении с предыдущим сроком; P* – значимость внутригрупповых различий при сравнении с исходным уровнем; P# – значимость межгрупповых различий.

фективности геннотерапевтических препаратов. Работы других коллективов также демонстрируют, что профиль безопасности после генной индукции ангиогенеза является клинически приемлемым. Так, в ходе отсроченного 8-летнего наблюдения за пациентами с ишемической болезнью сердца после введения VEGF-Adv (аденовирус с геном эндотелиального сосудистого фактора роста) ($n = 37$) и pl-VEGF (плазмида с геном эндотелиального сосудистого фактора роста) ($n = 28$) показало, что применение генной индукции ангиогенеза не приводит к увеличению частоты развития онкологических заболеваний или сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо ($n = 38$) [17]. Интракоронарное введение VEGF-Adv сопровождалось лишь транзиторным увеличением лактатдегидрогеназы у нескольких пациентов. Данные 10 лет наблюдения за больными ХИНК, которым выполнялось внутримышечное введение VEGF-Adv ($n = 18$) и pl-VEGF ($n = 17$) в рамках плацебо-контролируемого исследования 2 фазы, также показали безопасность применения данного подхода [19]. Ни в одном из отсроченных исследований не было выявлено повышения системного уровня VEGF после введения геннотерапевтических конструкций и увеличения частоты развития диабетической ретинопатии, что могло бы косвенно свидетельствовать о системном действии. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют данные о том, что препараты с геном VEGF способны индуцировать рост сосудов дистантно на значительном удалении от места введения, что соответствует нашему представлению о них, как о локальных индукторах ангиогенеза.

Регистрационное исследование было направлено на оценку возможности применения генной терапии для предотвращения прогрессирования ишемии до развития язвенно-некротических изменений, поэтому сохранность целевой конечности не применялась в качестве показателя эффективности, так как у этой категории больных отсутствовала непосредственная угроза утраты конечности в ближайшем периоде. Отсроченное 5-летнее наблюдение показало, что количество ампутаций в pl-VEGF165 группе в отдаленном периоде было достоверно меньше ($p = 0,008$). Полученные данные не могут быть экстраполированы на общую популяцию больных ХИНК из-за небольшого размера выборки, но подтверждают рабочую гипотезу о том, что применение генной терапии до формирования необратимых структурных изменений тканей позволяет снизить риск прогрессирования ишемии и тем самым уменьшить вероятность выполнения ампутации в будущем. Настоящее положение может оказаться особенно актуальным для пациентов с неблагоприятным для развития атеросклероза диабетическом фоном [4; 5].

Установлена стабильность на протяжении периода 4–5 лет после достижения пиковых значений по использованным первичному и вторичным критериям эффективности (ДБХ, ЛПИ, $TcPO_2$). Немаловажно отметить, что помимо положительной динамики вторичных критериев эффективности – ЛПИ и $TcPO_2$ после генной терапии

были детектированы и изменения динамических критериев гемодинамики, в частности – линейной скорости кровотока. Так, по опубликованным данным через три года увеличение этого показателя у пациентов с IIIa стадии заболевания достигало 30% по сравнению с исходными значениями и статистически значимо превосходило результаты других методов непрямого ревазуляризации (поясничной симпатэктомии, ревазуляризирующей остеотрепанации большеберцовой кости) [7; 8].

Таким образом, применение pl-VEGF165 безопасно и не сопровождается развитием опухолевых заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений или нарушения зрения. При применении pl-VEGF165 до развития язвенно-некротических изменений у больных ХИНК его терапевтический эффект сохраняется в течение не менее 5 лет.

Несмотря на полученные первичные данные о безопасности, эффективности и стойкости клинического эффекта, исследователи сходятся во мнении, что методология терапевтического ангиогенеза и генной индукции роста сосудов для компенсации кровообращения в нижних конечностях нуждается в дальнейшем развитии. В частности отмечено, что должны совершенствоваться не только молекулярные инструменты воздействия на ангиогенез, например, должны быть созданы генные препараты, таргетно трансдуцирующие определенный вид клеток и обеспечивающие выработку необходимых сочетаний факторов роста, но также должен развиваться поиск новых истинных и суррогатных точек оценки ангиогенного эффекта у пациентов как с перемежающейся хромотой, так и с критической ишемией нижних конечностей [22].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Деев, Р.В. Клинические результаты применения генно-инженерных технологий индукции ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / Р.В. Деев, Р.Е. Калинин, Ю.В. Червяков и др. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 20–25. [Deev, R.V. Klinicheskie rezul'taty primeneniya genno-inzhenernykh tekhnologij indukcii angiogeneza v kompleksnom lechenii pacientov s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej / R.V. Deev, R.E. Kalinin, YU.V. Chervyakov i dr. // Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 20–25].
2. Деев, Р.В. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А-3 стадии / Р.В. Деев, И.Я. Бозо, Н.Д. Мжаванадзе и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 38–48. [Deev, R.V. Effektivnost' primeneniya gena VEGF165 v kompleksnom lechenii pacientov s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej 2A-3 stadii / R.V. Deev, I.YA. Bozo, N.D. Mzhavanadze i dr. // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 38–48].
3. Деев, Р.В. Отдаленные результаты применения pl-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза / Р.В. Деев, Р.Е. Калинин, Ю.В. Червяков и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 4. – С. 43–49. [Deev, R.V. Otdalennye rezul'taty primeneniya pl-VEGF165 pri hronicheskoy ishemii nizhnih konechnostej vsledstvie obliteriruyushchego ateroskleroza / R.V. Deev, R.E. Kalinin, YU.V. Chervyakov i dr. // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2015. – Т. 4. – С. 43–49].
4. Калинин, Р.Е. Эффективность препарата для терапевтического ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией

- нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшеничников и др. // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 674–680. [Kalinin, R.E. Effektivnost' preparata dlya terapevticheskogo angiogeneza v kompleksnom lechenii pacientov s saharnym diabetom i kriticheskoj ishemiiej nizhnih konechnostej / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov i dr. // Kazanskij medicinskij zhurnal. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 674–680].
5. Калинин, Р.Е. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Р.В. Деев и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, – № 2. – С. 33–39. [Kalinin, R.E. Gennaya indukciya angiogeneza u neoperabel'nyh pacientov s aterosklerozom i saharnym diabetom / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, R.V. Deev i dr. // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2018. – Т. 24, – № 2. – С. 33–39].
 6. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2 (Приложение). – С. 1–67. [Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s patologiej arterij nizhnih konechnostej // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2013. – Т. 19, № 2 (Prilozhenie). – С. 1–67].
 7. Червяков, Ю.В. Отдаленные результаты до 3 лет использования непрямым способом реваскуляризации у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Ю.В. Червяков, И.Н. Староверов, А.В. Борисов и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 147, № 2. – С. 84–88. [CHervyakov, YU.V. Otdalennye rezul'taty do 3 let ispol'zovaniya nepryamyh sposobov revaskulyarizacii u bol'nyh s hronicheskoy ishemiiej nizhnih konechnostej // YU.V. CHervyakov, I.N. Staroverov, A.V. Borisov i dr. // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. – 2015. – Т. 147, № 2. – С. 84–88].
 8. Червяков, Ю.В. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапией // Ю.В. Червяков, И.Н. Староверов, О.Н. Власенко и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 38–45. [CHervyakov, YU.V. Pyatiletnie rezul'taty lecheniya bol'nyh hronicheskoy ishemiiej nizhnih konechnostej s ispol'zovaniem gennoj terapij // YU.V. CHervyakov, I.N. Staroverov, O.N. Vlasenko i dr. // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 38–45].
 9. Юдин, М.А. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта pl-VEGF165 в модели ишемии конечностей / М.А. Юдин, И.Л. Плакса, Н.Д. Мжаванадзе и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2–4. – С. 33–42. [YUdin, M.A. Ocenka sistemnogo raspredeleniya i angiogennogo effekta pl-VEGF165 v modeli ishemiij konechnostej / M.A. YUdin, I.L. Plaksa, N.D. Mzhavanadze i dr. // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. – 2015. – Т. 19, № 2–4. – С. 33–42].
 10. Cooke, J.P. Modulating the Vascular Response to Limb Ischemia / J.P. Cooke, D.W. Losordo // Angiogenic and Cell Therapies Circ. Res. – 2015. – V. 116. – P. 1561–1578.
 11. Efficacy and Safety of AMG0001 in Subjects With Critical Limb Ischemia (AGILITY). NCT02144610. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02144610?term=NCT02144610&rank=1>.
 12. Deev, R. pCMV-veg165 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia / R. Deev, I. Bozo, N. Mzhavanadze et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 473–482.
 13. Deev, R. Results of an International Postmarketing Surveillance Study of pl-VEGF165 Safety and Efficacy in 210 Patients with Peripheral Arterial Disease / R. Deev, I. Plaksa, I. Bozo, A. Isaev // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2017. doi: 10.1007/s40256-016-0210-3.
 14. Goodney, P.P. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations / P.P. Goodney, A.W. Beck, J. Nagle et al. // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 54–60.
 15. Goodney, P.P. Relationship between regional spending on vascular care and amputation rate / P.P. Goodney, L.L. Travis, B.S. Brooke et al. // JAMA Surg. – 2014. – Vol. 149, № 1. – P. 34–42.
 16. Gupta, R. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy / R. Gupta, J. Tongers, D.W. Losordo // Circ. Res. – 2009. – Vol. 105, № 8. – P. 724–736.
 17. Hedman, M. Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer / M. Hedman, K. Muona, A. Hedman et al. // Gene Therapy. – 2009. – Vol. 16. – P. 629–634.
 18. Morishita, R. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy / R. Morishita, S. Nakamura, S. Hayashi et al. // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 1379–1384.
 19. Muona, K. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb / K. Muona, K. Mäkinen, M. Hedman et al. // Gene Ther. 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 392–395.
 20. Nikol, S. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / S. Nikol, I. Baumgartner, E. Van Belle et al. // Mol. Ther. – 2008. – Vol. 16. – P. 972–978.
 21. Safety and Efficacy Study Using Gene Therapy for Critical Limb Ischemia. NCT01064440. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064440?term=NCT01064440&rank=1>.
 22. Yla-Herttuala, S. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision? / S. Yla-Herttuala, C. Bridges, M.G. Katz et al. European Heart J. – 2017; Vol. 38, № 18/ – P. 1365–1371.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ВСЕМ ЛИ УДАЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК?

Федык О.В.*, Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н.,
 Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616-089.843-006.441/448:615.28

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.23.56.014

Резюме. В исследование включено 103 пациента. Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) была проведена 91 пациенту, химиотерапии в комбинации с КСФ – 12 пациентам. Плериксафор использовался у 16 больных. Всем пациентам в день предполагаемого цитафареза исследовали концентрацию CD 34+ периферической крови. Цитафарез начинали, если концентрация CD 34+ превышала $0,01 \times 10^6$ клеток/мл.

У 22% больных злокачественными лимфомами с показаниями для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК не удается получить достаточное для трансплантации количество CD 34+. Возможным прогностическим фактором неудачной мобилизации является мужской пол пациента.

Ключевые слова: мобилизация периферических стволовых клеток, лимфопролиферативные заболевания, аутологичная трансплантация.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с успехом используется в лечении пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в комплексном лечении: множественной миеломы (ММ) [5], неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина [9]. У больных рецидивирующими химиочувствительными НХЛ и, особенно, у пациентов с ММ, ауто-ТГСК приводит к доказанному клиническому улучшению и увеличению общей выживаемости. ВДХТ с ауто-ТГСК позволяет достигать наилучших показателей выживаемости у больных с рецидивами лимфопролиферативных заболеваний в случаях неэффективности стандартной химиотерапии [4].

Тем не менее, в настоящее время в этой области остается ряд нерешенных вопросов – в частности, невозможность проведения ВДХТ и ауто-ТГСК ввиду отсутствия достаточного количества ГСК у тех больных, которым трансплантация показана, отсутствие единого мнения об оптимальном способе мобилизации периферических стволовых клеток перед проведением аутологичной трансплантации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Кроме того, выполнение аферезов и получение недостаточного для проведения трансплантации

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: DOES EVERYONE MANAGE TO GET A SUFFICIENT NUMBER OF PERIPHERAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS?

Fedyk O.V.*, Sarzhevsky V.A., Melnichenko V.Yu., Dubinina U.N., Mochkin N.E., Smirnova E.G., Kolesnikova D.S., Bannikova A.E.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian

Abstract. 103 patients with LD were included in this study. The mobilization of PBSC with only colony-stimulating factors (CSF) was carried out for 91 patients, chemotherapy in combination with CSF – for 12 patients. The concentration of CD34+ in peripheral blood (PB) was studied on the day of the intended cytopheresis. Cytopheresis was commenced when CD34+ concentration had been greater than 0.01×10^6 cells/ml.

22% of lymphoma patients with indications for high-dose chemotherapy and autoHST are "poor mobilizers". A possible contributing factor to poor mobilization is sex of patients.

Keywords: mobilization of peripheral stem cells, lymphoproliferative diseases, autologous transplantation.

количества CD 34+ сопряжено с существенными экономическими затратами.

Главная цель мобилизации состоит в сборе достаточного количества стволовых клеток [5]. В настоящее время известны следующие основные подходы к мобилизации и коллекции стволовых клеток: использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ); Г-КСФ + химиотерапия (циклофосфамид, этопозид); курс плановой ВДХТ, предшествующей трансплантации (ДНАР, ICE, ESHAP) + КСФ; плериксафор + Г-КСФ.

Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим и ленограстим) с целью мобилизации ГСК используют, как правило, в больших дозах (10 мкг/кг) в сравнении с дозами, вводимыми для профилактики инфекционных осложнений (5 мкг/кг). Продолжительность введения – 5 дней [2; 3]. Некоторые исследователи используют Г-КСФ ещё в более высоких дозах – до 32 мкг/кг ежедневно [7].

Считается, что использование подхода «Г-КСФ + химиотерапия» способствует увеличению и мобилизационной, и противоопухолевой активности, вызывая более эффективную мобилизацию и, соответственно, коллекцию ГСК [10]. Ещё одним возможным преимуществом такого подхода является улучшение качественного состава

* e-mail: ksen1005@inbox.ru

ва трансплантата за счет предполагаемого уменьшения опухолевой массы или эрадикации опухолевого клона с помощью химиопрепарата, используемого в протоколе мобилизации. В качестве химиотерапевтических средств могут использоваться циклофосфамид, этопозид, вино-рельбин и цитарабин [6]. Может также использоваться комбинация этих препаратов. Коллекция ГСК осуществляется после восстановления уровня лейкоцитов. Временной промежуток между введением цитостатика и коллекцией ГСК зависит от вводимого препарата и его дозы, но в среднем составляет 10–12 суток.

Курсы плановой ВДХТ, предшествующие трансплантации (DHAP, ICE, ESHAP), в сочетании с КСФ также могут быть использованы для мобилизации ГСК. По аналогии с вышеупомянутыми цитостатиками (циклофосфамид, этопозид, цитарабин) мобилизацию начинают после окончания периода агранулоцитоза на фоне введения КСФ.

Одним из последних достижений в области мобилизации и коллекции ГСК является препарат плериксафор. В результате действия плериксафора на хемокиновые рецепторы увеличивается количество циркулирующих лейкоцитов и СКК в системном кровотоке. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью этого агента, способны к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [1]. Плериксафор, являясь обратимым антагонистом CXCR4, нарушает взаимодействие CXCR4 с SDF-1 и, тем самым, способствует высвобождению клеток из костного мозга. Пиковый эффект происходит через 4–9 часов после введения, но этот эффект в значительной степени более продолжительный, чем при использовании других препаратов [5]. Использование плериксафора в сочетании с Г-ГСФ позволяет в ряде случаев получить необходимое количество ГСК после предшествующих неудачных попыток мобилизации и коллекции.

Существует ряд факторов, влияющих на мобилизацию клеток при ауто-ТГСК у пациентов со злокачественными новообразованиями кроветворной системы. Принципиально эти факторы можно разделить на две группы: *факторы, связанные с предшествующим лечением* (многочисленные курсы химиотерапии, предшествовавшие трансплантации; использование на этапе до трансплантации мелфалана, флударабина, алкилирующих агентов, леналидомида; предшествовавшая лучевая терапия; статус противоопухолевого ответа до ТГСК; ремиссия, стабилизация или прогрессирование; число режимов мобилизации) и *факторы, связанные с пациентом и особенностями заболевания* (пожилой возраст, диагноз неходжкинской лимфомы, поражение костного мозга опухолью, неполное восстановление уровня тромбоцитов после химиотерапии, сахарный диабет). Кроме того, выделяют *факторы риска «неудачной» мобилизации непосредственно в периоде мобилизации*. К таковым относятся: тромбоцитопения (как следствие использование цитостатиков для мобилизации; в ряде случаев тромбоциты могут снижаться настолько, что не удастся начать

цитаферез из-за риска геморрагических осложнений), низкая концентрация CD34+ периферической крови в день предполагаемого афереза, низкая концентрация CD34+ в продукте в 1 день афереза).

Материалы и методы

В исследование было включено 103 пациента с лимфо-пролиферативными заболеваниями, находящихся в отделении гематологии Пироговского Центра в период с февраля по декабрь 2016 г. Медиана возраста пациентов составила 35 (18–65) лет; 64 женщины и 39 мужчин.

Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) была проведена 91 пациенту, химиотерапия (циклофосфамид, этопозид) в комбинации с КСФ – 12 пациентам.

Коллекция ГСК проводилась на сепараторах Spectra Optia и Haemonetics MCS+.

Исследование количества CD 34+ в крови и лейкоконцентрате выполнялось в клинично-диагностической лаборатории Пироговского Центра на проточном цитометре FACSCalibur.

Количество CD 34+ периферической крови исследовали всем пациентам в день предполагаемого цитафереза. Цитаферез начинали, если количество CD 34+ превышало $0,01 \times 10^6$ клеток/мл.

Проводили математический анализ и вариационно-статистическую обработку полученных данных на персональном компьютере с помощью программ «MS Excel» и «Statistica 10». Достоверность результатов устанавливали при наличии нормального распределения значений по t – критерию Стьюдента, в качестве непараметрических критериев применялись: критерий Вилкоксона (в случае зависимых выборок) и критерий Манна-Уитни (в случае независимых выборок). Силу корреляционной связи между анализируемыми параметрами оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным «0,05».

В зависимости от количества CD 34+ больные были разделены на 2 группы: 1 группа- пациенты с «неудачным забором», 2 группа- пациенты с «удачным забором»

Результаты

Группа пациентов с «неудачным забором»

1 группу (пациенты с «неудачным забором») составили 23 пациента: 13 женщин и 10 мужчин. Медиана возраста пациентов 38,5 (18–65) лет. Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 1.

Табл. 1. Распределение пациентов группы с «неудачным забором» по диагнозам»

Диагноз	Кол-во пациентов
Лимфома Ходжкина	11
Неходжкинская лимфома	7
Множественная миелома	5

Медиана числа предшествующих мобилизации линий ХТ составила 3 (1–6).

Дистанционная лучевая терапия до ТГСК не проводилась 18 пациентам, проводилась 5 пациентам.

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК представлен в таблице 2.

Табл. 2. Статус противоопухолевого ответа при планировании ТГСК

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК	Кол-во пациентов
Полная ремиссия	10
Частичная ремиссия	9
Стабилизация	2
Прогрессирование	2

Большинство пациентов получили 1 режим мобилизации – 23 пациента; 2 режима получили 4 пациента. У последних 4 больных даже повторный режим мобилизации не позволил набрать достаточное количество клеток.

В группе «неудачного забора» не было аферезов у 19 пациентов, то есть у большинства больных группы из-за малого количества CD 34+ в крови заборы так и не начинались. Были аферезы у 4 пациентов, но общее количество CD 34+ в лейкоконцентратах было недостаточно для проведения ТГСК (менее 1×10^6 /кг) – таблица 3.

Табл. 3. Данные по количеству CD 34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «неудачного» забора

Количество CD34+	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови до аутоТГСК, 10^6 клеток/мл	23	0,004	0,0024	0,0005	0,02
CD34+ аутоТГСК, лейкоконцентрат, 10^6 клеток/мл	4	0,35	0,35	0,22	0,47
CD34+ лейкоконцентрат, %	4	0,16	0,16	0,08	0,24
Общее количество CD34+, млн/кг (Суммарно)	4	0,43	0,385	0	0,96

Группа пациентов с «удачным забором»

2 группу (с «удачным забором») составили 80 пациентов: 51 женщина и 29 мужчин. Медиана возраста пациентов 34 (19–64) лет. Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 4.

Медиана числа предшествующих мобилизации линий ХТ составила 2 (1–9).

Табл. 4. Распределение пациентов группы с «удачным забором» по диагнозам

Диагноз	Кол-во пациентов
Лимфома Ходжкина	44
Неходжкинская лимфома	20
Множественная миелома	16

Дистанционная лучевая терапия до ТГСК не проводилась 51 пациенту, проводилась 29 пациенту. Статус противоопухолевого ответа до ТГСК представлен в таблице 5.

Табл. 5. Статус противоопухолевого ответа при планировании ТГСК

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК	Кол-во пациентов
Полная ремиссия	29
Очень хороший частичный ответ	7
Частичная ремиссия	38
Стабилизация	1
Прогрессирование	0

Большинство пациентов получили 1 режим мобилизации – 80 пациентов; 2 режима мобилизации – 6 пациентов; 3 режима – 1 пациент.

Из 80 больных ТГСК выполнялась у 77 пациентов. 3 больным ТГСК не была выполнена по причине потери эффекта предшествующего лечения – прогрессирование заболевания. Общее количество CD 34+ было достаточно для проведения ТГСК (медиана 2,7) – таблица 6.

Табл. 6. Данные по количеству CD 34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «удачного» забора

Количество CD34+	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови до аутоТГСК, 10^6 клеток/мл	80	0,04	0,02	0	0,89
CD34+ аутоТГСК, лейкоконцентрат, 10^6 клеток/мл	80	1,43	0,84	0,33	9,08
CD34+ лейкоконцентрат, %	80	0,77	0,42	0,13	5,47
Общее количество CD34+, млн./кг (Суммарно)	80	3,29	2,7	1,2	9,3

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что группе «удачного» забора отмечается удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве CD34+, более быстрое восстановление тромбоцитов при большем количестве CD34+ и увеличение длительности госпитализации при меньшем количестве CD34+ (Табл. 7).

Части пациентов проводилась мобилизация с использованием плериксафора – 16 больных. Из этих 16 пациентов плериксафор позволил набрать необходимое количество клеток 11 больным. У 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату (Рис. 1).

Для оценки возможных факторов риска «неудачной» мобилизации ГСК исследовали влияние пола, возраста, режима мобилизации, лучевой терапии в анамнезе, числа линий ПХТ до ауто- ТГСК, статуса заболевания до ауто-ТГСК (полная, частичная ремиссия или стабилизация) на концентрацию CD 34+ на кг массы тела пациента.

Федык О.В., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., и др.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ВСЕМ ЛИ УДАЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК?

Табл. 7. Данные корреляционного анализа общего количества CD34+ с клиническими и лабораторными показателями

	№ набл.	Козффици- ент корреляции Спирмена – R	p-уровень	Интерпретация
Общее количество CD34+, млн./кг & Дни агранулоцитоза	69	-0,4	0,0005	Удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве CD34+
Общее количество CD34+, млн./кг & Тромбоциты на Д+13 ($\times 10^9/l$)	70	0,3	0,01	Более быстрое восстановление тромбоцитов при большем количестве CD34+
Общее количество CD34+, млн./кг & Длительность госпитализации	69	-0,3	0,03	Увеличение длительности госпитализации при меньшем количестве CD34+



Рис. 1. Распределение пациентов по группам «удачного» или «неудачного» заборов при мобилизации плерикасафором

Ни один из названных факторов, кроме пола пациентов, не являлся фактором «неудачной» мобилизации. Мужской пол пациента предполагал худшие показатели мобилизации (Табл. 8).

Табл. 8. Влияние пола пациентов на мобилизацию

Количество CD34+	Женский пол	Мужской пол	t-знач.	P
CD34+ лейкоконцентрат, % (медиана)	0,68	0,33	2,37	0,022
Общее количество CD34+, млн/кг (медиана)	3,38	2,38	2,34	0,022

Обсуждение

Проведение ВДХТ и ауто-ТГСК в ряде случаев может изменять течение заболевания, значительно увеличивая продолжительность ремиссии лимфомы или даже излечивать пациента. Но показания к выполнению трансплантации могут быть не реализованы из-за отсутствия достаточного количества аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток. В представленном нами исследовании приняли участие 103 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями с показаниями для ВДХТ и ауто-ТГСК. 23 больным (22% от общей группы) трансплантация не была выполнена по причине

невозможности получения необходимого количества ГСК. Такая большая доля пациентов с «неудачной» мобилизацией была выявлена и в ряде других исследований. Так, в группе из 64 больных с множественной миеломой, лимфомами и острым лейкозом доля пациентов с «неудачной» мобилизацией составила 19% (12 из 64) [12]. В более крупном исследовании, включавшем 307 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, не удалось получить необходимое для трансплантации количество ПСКК 47 больным (15,3%) [8]. Еще в одном исследовании, в котором приняли участие 262 пациента с лимфомой Ходжкина ($n = 57$) и неходжкинскими лимфомами ($n = 205$), в 17,9% случаев количество полученных CD34+ составило менее $2 \times 10^6/kg$, а в 10% – менее $1 \times 10^6/kg$ [9].

Невозможность выполнения трансплантации заставляет решать несколько задач. Во-первых, определить группу пациентов с высокой вероятностью «неудачных» мобилизации и коллекции. Во-вторых, разработать стратегии, позволяющие получать необходимое количество ПСКК в группе «риска». И в-третьих, избежать экономических затрат, связанных с «неудачными» мобилизацией и коллекцией.

Определение групп пациентов с высокой вероятностью «неудачной» мобилизации заключается в поиске различных факторов, связанных как с особенностями предшествующего трансплантации лечения, так и особенностями самого пациента и его заболевания. Проведенные многочисленные исследования по этой теме продемонстрировали многообразие указанных выше факторов.

В исследовании, включавшем 64 пациента с множественной миеломой, лимфомами и острым лейкозом, пожилой возраст и число курсов предшествующей химиотерапии являлись негативными факторами риска для мобилизации при проведении ауто-ТГСК [12].

В исследовании с участием 307 пациентов, независимыми прогностическими факторами неудачной мобилизации СКК явились диагноз заболевания, химиотерапевтическая нагрузка, лечение митоксантроном и низкое число тромбоцитов до мобилизации [8].

В ретроспективном анализе результатов 665 мобилизаций у 262 пациентов с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина рефрактерное течение болезни и химиотерапевтическая нагрузка (>3 режимов) сыграли отрицательную прогностическую роль в отношении мобилизации CD34 (+) клеток. Кроме того, у пациентов с неходжкинскими лимфомами результаты мобилизации коррелировали с показателями выживаемости. Так, общая трехлетняя выживаемость достигла 71% в группе с успешной мобилизацией и 33% – в группе с «неудачной» мобилизацией ($p = 0,002$). Безрецидивная 3-летняя выживаемость составляла 23% в группе с «неудачной» мобилизацией и 58% – в группе с успешной мобилизацией ($p = 0,04$) [9].

При анализе возможных причин «неудачной» мобилизации у 840 пациентов с множественной миеломой

(ММ, n = 602) и неходжкинской лимфомой (НХЛ, n = 238) пол, возраст, масса тела и предшествующая лучевая терапия не оказывали влияния на результаты мобилизации. Только общее число циклов предыдущей химиотерапии (P = 0,0034) и предшествующее лечение мелфаланом (P = 0,0078) являлись отрицательными прогностическими факторами «неудачной» мобилизации [11].

В нашем исследовании единственным прогностическим фактором «неудачной» мобилизации является мужской пол пациента. Полученные нами данные и данные цитируемых исследований подтверждают многообразие возможных причин «неудачной» мобилизации. Данный факт делает пока достаточно сложной задачу построения прогностической модели эффективности мобилизации у конкретного пациента с показаниями для ВХТ и ауто-ТГСК.

Поиск стратегий, позволяющих получать необходимое количество ПСКК в группе риска «неудачной мобилизации», в настоящее время не завершен. Введение в клиническую практику плериксафора позволило уменьшить долю пациентов с «неудачной мобилизацией», но не решило проблему в целом. Так, в представленном нами исследовании мобилизация с использованием плериксафора выполнялась 16 больным. У 11 пациентов использование препарата позволило набрать необходимое количество клеток. У 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату.

Избежать экономических затрат, связанных с коллекцией ПСКК, позволяет определение содержания CD34+ в день предполагаемого цитафереза. В представленном нами исследовании CD 34+ периферической крови определяли всем больным. Цитаферез начинали, если концентрация CD 34+ превышала $0,01 \times 10^6$ клеток/мл. Такая стратегия позволила избежать «пустых» заборов у 19 пациентов. Необходимо также помнить, что сама по себе процедура цитафереза может быть сопряжена с побочными эффектами, в ряде случаев довольно выраженными.

Заключение

«Неудачная» мобилизация не позволяет выполнить ВДХТ и ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и множественной миеломой, снижая в ряде случаев шансы на выздоровление пациента. Данные, полученные в представленном исследовании, показали, что у 22% больных с лимфомами и множественной миеломой с показаниями для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК не удается получить достаточное для трансплантации количество CD 34+. Возможным прогностическим фактором «неудачной» мобилизации является мужской пол пациента. Требуется проведение дальнейших исследований с целью подтверждения выявленных закономерностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Моталкина, М.С., Кулева, С.А., Алексеев, С.М. и др. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плексиафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2015; 17(2): 54-56: http://modonco.ru/data/pdf/137_137.pdf. [Motalkina, M.S., Kuleva, S.A., Alekseev, S.M. i dr. Primer uspeshnoj mobilizacii stvolovyh krovetvornyh kletok perifericheskoy krvi s pomoshch'yu pleksiafora i pegfilgrastima u pacientki s nekhodzhkinskoj limfomoy. Sovremennaya onkologiya. 2015; 17(2): 54-56: http://modonco.ru/data/pdf/137_137.pdf].
2. Покровская, О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012; 5(4): 371-379: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22483458&>. [Pokrovskaya, O.S. Mekhanizm dejstviya i klinicheskaya effektivnost' antagonista hemokinovogo receptora CXCR4 pleriksafora pri mobilizacii gemopoeticheskikh stvolovyh kletok. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2012; 5(4): 371-379: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22483458&>].
3. Покровская, О.С. Системные эффекты G-КСФ при мобилизации стволовых клеток крови (СКК) у больных множественной миеломой (ММ). Клиническая онкогематология. XII Российский онкологический конгресс «Гемобластозы»: 67-68: www.medprint.ru. [Pokrovskaya, O.S. Sistemnye efekty G-KSF pri mobilizacii stvolovyh kletok krvi (SKK) u bol'nyh mnozhestvennoj mielomoy (MM). Klinicheskaya onkogematologiya. XII Rossijskij onkologicheskij kongress «Gemoblastozy»: 67-68: www.medprint.ru].
4. Филатова, Л.В. Особенности клинического течения и эффективности различных программ комбинированной химиотерапии у больных с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями. Диссертация д-ра мед наук. Санкт-Петербург. 2014; 266: <https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/20141-512172234.pdf>. [Filatova, L.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i effektivnosti razlichnyh programm kombinirovannoj himioterapii u bol'nyh s limfomoy Hodzhkina s ekstranodal'nymi porazheniyami. Dissertaciya d-ra med nauk. Sankt-Peterburg. 2014; 266: <https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/20141512172234.pdf>].
5. Giral, S., Costa, L., Schriber, J., et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 295-308: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
6. Kim, J.G., Sohn, S.K., Chae, Y.S. et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 2007; 40: 919-924: <http://www.pirogovcenter.ru/patient/hospital/department/hematology/a15.php>.
7. Lemoli, R.M. New Strategies for Stem Cell Mobilization. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4; Open Journal System <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499993/>.
8. Mendrone, A.Jr., Arrais, C.A., Saboya, R., Chamone, Dde A., Dulle, F.L. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. Transfus Apher Sci. 2008 Dec;39(3):187-92: <http://www.biomedsearch.com/nih/Factors-affecting-hematopoietic-progenitor-cell/19036640.html>.
9. Oliansky, D.M., Czuczman, M., Fisher, R.I., et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidencebased review. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17: 20-47 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656046>.
10. Pavone, V., Gaudio, F., Console, G., Vitolo, U., Iacopino, P., Guarini, A., Liso, V., Perrone, T., Liso, A. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006 Apr;37(8): 719-24: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518434>.
11. To, L.B., Levesque, J-P., and Herbert, K.E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. BLOOD, 27 OCTOBER 2011 _ VOLUME 118, NUMBER 17 HOWI TREAT POOR HSC MOBILIZERS 4537: 4530-4540: www.bloodjournal.org.
12. Wuchter, P., Ran, D., Bruckner, T. et al. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells-Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 16:490-499, 2010 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109005291>
13. Yang, S.M., Chen, H., Chen, Y.H., Zhu, H.H., Zhao, T., Liu, K.Y. The more, the less: age and chemotherapy load are predictive of poor stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies. Chin Med J (Engl). 2012 Feb;125(4):593-598: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490480>.

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Курбонов К.М.*, Назирбоев К.Р.

Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

УДК: 616.36-008.5-076.5-08:577.175.14

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.50.85.015

Резюме. Дан анализ результатов комплексного обследования и лечения 86 больных доброкачественной механической желтухой. Включение в комплекс постдекомпрессионной патогенетически обоснованной медикаментозной терапии роиколейкина у этих больных позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 12,8 до 4,3% и значительно улучшить результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: механическая желтуха, цитокиновый баланс, цитокиноотерапия.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы, вопросы комплексного лечения доброкачественной механической желтухи (ДМЖ) до настоящего времени остаются до конца не решёнными. Летальность при ДМЖ остается высокой от 3,7 до 9,2% [1; 3; 7]. Столь высокий процент летальности при ДМЖ обусловлен развитием печеночной недостаточности вследствие повреждения гепатоцитов продуктами эндотоксикоза и нарушением иммунной системы [2; 4; 6].

В последние годы многие исследователи отмечают, что при ДМЖ как в иммунном, так и в цитокиновом статусе возникает дисбаланс, который коррелирует с биохимическими показателями процесса [5]. В связи с этим включение в комплекс лечебных мероприятий направленной цитокиноотерапии у больных с ДМЖ имеет патогенетическое значение.

Цель исследования – улучшение результатов комплексного лечения больных ДМЖ путем коррекции иммунного и цитокинового баланса.

Материал и методы

В анализируемый клинический материал включены результаты сравнительного обследования и лечения 86 больных ДМЖ. Мужчин было 12 (14%), женщин – 74 (86%). Возраст пациентов составил от 24 до 86 лет. Причиной ДМЖ в 51 (59,3%) наблюдении являлся холедохолитиаз, в 19 (22,1%) – стриктура терминального отдела общего желчного протока (ОЖП), в 10 (11,6%) – рубцовые стриктуры желчных протоков (n = 7) и сформированных билиодигестивных анастомозов (n = 3) и в 6 (7%) – хронический панкреатит. Длительность ДМЖ варьировала от 1 до 21 суток.

Тяжесть печеночной недостаточности (ПН) определяли на основании маркеров холестаза (уровня били-

CYTOKINE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BENIGN MECHANICAL JAUNDICE

Kurbonov K.M.*, Nazirboev K.R.

Avicenna Tajik State Medical University

Abstract. The article analyzes the results of a comprehensive examination and treatment of 86 patients with benign mechanical jaundice. Inclusion in the complex of post-decompressive pathogenetically substantiated drug therapy roikoleukina in patients with benign mechanical jaundice can reduce the incidence of postoperative complications from 12.8 to 4.3% and significantly improve the results of surgical treatment.

Keywords: mechanical jaundice, cytokine balance, cytokinotherapy.

рубина, активности щелочной фосфатазы) и цитолиза (активности АлАт и АсАт) в крови: ПН I степени (уровень общего билирубина до 50 мкмоль/л) отмечали у 29 (33,7%) больных. ПН II степени. (уровень общего билирубина от 50 до 100 мкмоль/л) – у 21 (24,4%), ПН III степени (уровень общего билирубина от 100 до 200 мкмоль/л) – у 20 (23,3%) и ПН IV степени (уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л) – у 16 (18,6%) пациентов. В 31 (36%) случае на фоне ДМЖ имел место гнойный холангит (ГХ).

В зависимости от метода лечения ДМЖ всех больных разделили на 2 группы (Табл. 1).

Основную группу составили 46 (53,5%) больных, у 15 (17,4%) из которых наблюдалась ПН I степени, у 10 (11,6%) – ПН II степени, у 11 (12,8%) – ПН III степени и у 10 (11,6%) – ПН IV степени. Контрольную группу составили 40 (46,5%) пациентов. При этом ПН I степени была у 14 (16,3%) больных, ПН II степени – у 11 (12,8%), ПН III степени – у 9 (10,45%) и ПН IV степени – у 6 (6,95%). У пациентов основной группы после билиарной декомпрессии в комплексной базисной терапии дополнительно применяли внутривенное введение роиколейкина, а больные ГХ дополнительно получали еще и местную цитокиноотерапию. Пациенты контрольной группы (n = 40) получали традиционную общепринятую терапию. Больные обеих групп были

Табл. 1. Распределение больных ДМЖ по тяжести печеночной недостаточности

Степень выраженности ПН	Основная группа	Контрольная группа	Всего
ПН I ст.	15	14	29
ПН II ст.	10	11	21
ПН III ст.	11	9	20
ПН IV ст.	10	6	16
Всего	46	40	86

* e-mail: dr.hero85@mail.ru

сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ПН и состоянию.

Необходимо отметить, что при лечении больных ДМЖ основное значение придавали ранней декомпрессии желчевыводящих путей и у всех больных выполнялись миниинвазивные и традиционные вмешательства. Открытые вмешательства выполнены у 37 (43%) больных: холецистэктомия, холедохолитотомия, дренирование ОЖП – у 18 (20,9%), холецистэктомия холедохолитотомия с формированием холедоходуоденоанастомоза – у 12 (13,9%), иссечение рубцов с формированием гепатикоанастомоза по Ру – у 7 (8,1%). Миниинвазивные – у 46 больных: эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) – у 32 (37,2%), ЧЧХС – у 43, ЭПСТ+стентирование – у 6 (6,9%), ЭПСТ с механической литоэкстракцией – у 9 (10,4%). Пациентам, перенесшим ЭПСТ и ЧЧХС (n = 49), после коррекции гипербилирубинемии и эндогенной интоксикации на втором этапе выполняли открытую (n = 16) и эндоскопическую холецистэктомию (n = 6) и гепатикоюноанастомоз по Ру (n = 3).

Системную цитокинотерапию (СЦТ) проводили путем внутривенного введения ронколейкина (рекомбинантного IL – 2 человека) в 400 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в течение 4–6 час. со скоростью 1–2 мл в минуту через сутки с учетом ПН и глубины цитокинового дисбаланса. При ПН I степени препарат вводили внутривенно в дозе 0,25 мг (250000 МЕ) 2 раза, при ПН II степени – 0,5 мг (500000 МЕ) 2 раза, при ПН III степени – 1 г (1000000 МЕ) 2 раза, при ПН IV степени и ДМЖ с ГХ – 1 г (1000000 МЕ) 3 раза. С целью предотвращения потери биологической активности ронколейкина в вводимому раствору во флакон добавляли 10% раствор человеческого сывороточного альбумина в объеме 4 мл при дозе ронколейкина 0,25 мг; 6 мл – 0,5 мг и 8 мл – 1,0 мг. У больных с ДМЖ и ГХ 1 г ронколейкина, растворенного в 50 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, вводили капельно через дренажную трубку в ОЖП в течение 3 час. через сутки 3 раза.

Для изучения состояния иммунного статуса у больных с ДМЖ до и после операции на 1, 3, 7 и 14-е сутки в сыворотке крови определяли субпопуляционный состав лимфоцитов (СД3, СД4, СД8, СД19), иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Функциональную активность нейтрофилов лейкоцитов оценивали с помощью фагоцитарного числа (ФЧ), рассчитывали иммунорегуляторный индекс соотношения СД4/СД8. Оценку уровней TNF α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-4 и IL-10 в сыворотке крови, TNF α , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи, а также IL-6 в моче проводили с помощью иммуноферментного анализа. По формулам TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 рассчитывали соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Изучение показателей у 20 практических здоровых людей приняли за норму.

Статистический анализ проводили методом вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA). Для

абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); для качественных показателей – относительную величину (P, %). Парные сравнения абсолютных величин проводились по U-критерию Манна-Уитни, T-критерию Вилкоксона. Различия статистически считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты иммунологического и цитокинового статуса при поступлении у пациентов контрольной группы выявили вторичный иммунодефицит по супрессивному типу с недостаточностью клеточного иммунитета на фоне активации гуморального звена с дисбалансом от степени ПН, уровня билирубинемии и ГХ (Табл. 2).

Необходимо отметить, что независимо от степени тяжести ПН и наличия ГХ, соотношение TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 было снижено по сравнению с нормой. При ПН I степени выявлен адекватный иммунный ответ, благодаря компенсаторным возможностям. У пациентов со II степенью ПН имело место максимальное напряжение иммунного ответа на грани декомпенсации, а у больных с III степенью ПН отмечался неадекватный ответ на фоне глубокой иммуносупрессии с дисбалансом цитокиновой регуляции. Значительные нарушения с явлениями вторичного иммунодефицита и глубоким дисбалансом в цитокиновом статусе отмечали при ПН IV степени.

При этом высокий уровень TNF α , IL-6, IL-4 и IL-10 на фоне снижения концентрации IL-2 свидетельствовал о неблагоприятном течении заболевания. После выполнения декомпрессии желчных путей у больных ДМЖ наблюдалось снижение уровня В-клеток, содержания Ig A, M, G и ЦИК. Показатели цитокинового статуса у больных ДМЖ и у пациентов с ГХ в контрольной группе, которые получали общепринятую традиционную консервативную терапию, показали следующее: выявлено повышение концентрации в плазме крови IFN γ , IL-6 и IL-10 в первые 3 суток, а IL-4 – в течение 7 суток после операции с дальнейшим снижением. Содержание провоспалительного цитокина IL-2 после операции статистически достоверно снижалось по сравнению с исходными, но в дальнейшем в плазме крови нарастала концентрация этого цитокина.

Детальное изучение содержания цитокинов IFN γ , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи показало, что их уровни до выполнения декомпрессии желчных путей при всех степенях ПН были выше, чем в крови. К 3-м суткам после декомпрессии по сравнению с показателями до дренирования отмечалось снижение всех изученных цитокинов в протоковой желчи. К 7-м суткам по сравнению с 3-ми выявлено снижение концентрации TNF α , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи.

Исследования показали, что в условиях нарушения иммунного статуса на местном и системном уровне традиционная комплексная терапия больных ДМЖ после её декомпрессии не позволяет восстановить «иммунное равновесие» и цитокиновый баланс.

Выявленные нарушения иммунного статуса и цитокиновый дисбаланс, а также нехватка эндогенного IL-2 дали

Табл. 2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных ДМЖ в динамике

Показатели	Контрольная группа (n = 40)			Основная группа (n = 46)			Норма (n = 20)
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p	
СД3, %	37,7±1,1	44,1±1,2	<0,001	38,4±1,1	51,8±1,2*	<0,001	61,2±1,3
СД4, %	19,4±0,9	24,7±0,7	<0,001	21,4±0,9	32,4±0,8*	<0,001	38,6±1,1
СД8, %	18,1±0,4	20,4±0,7	<0,001	18,2±0,3	21,8±0,5	<0,001	22,4±0,6
СД19, %	28,9±0,7	27,1±0,5	<0,05	28,3±0,7	24,1±0,5*	<0,001	22,1±0,6
Ig M, г/л	3,28±0,10	2,56±0,05	<0,001	3,34±0,07	2,24±0,08*	<0,001	1,97±0,10
Ig A, г/л	4,02±0,16	4,01±0,11	>0,05	4,85±0,14*	3,57±0,07*	<0,001	3,06±0,14
Ig G, г/л	17,2±0,7	14,8±0,4	<0,001	16,4±0,6	13,4±1,3	<0,01	12,4±0,3
ЦИК, усл.ед	255,2±12,0	157,1±6,5	<0,001	239,2±9,6	91,2±3,6*	<0,001	60,2±5,4
TNFα, пкг/мл	80,1±3,1	85,3±3,9	>0,05	91,9±3,1*	58,3±2,2*	<0,001	40,5±1,7
IFN4, пкг/мл	81,2±2,9	86,3±2,8	<0,05	79,9±3,1	63,4±2,2*	<0,001	56,1±3,6
IL-2, пкг/мл	28,9±0,9	36,6±1,7	<0,001	31,6±0,6	37,6±1,1	<0,001	36,1±1,5
IL-4, пкг/мл	46,9±2,3	53,2±3,3	<0,05	48,6±2,2	36,1±1,2*	<0,001	28,2±1,4
IL-6, пкг/мл	38,9±2,3	54,1±3,1	<0,001	39,3±2,4	26,4±1,4*	<0,001	18,2±1,1
IL-10, пкг/мл	25,1±1,4	32,4±1,7	<0,001	27,1±1,2	19,2±1,3*	<0,001	14,1±1,5
TNFα/IL-10	4,12±0,16	3,08±0,15	<0,001	3,74±0,8	3,18±0,4	>0,05	3,3±0,2
IL-2/IL-4	0,82±0,09	0,95±0,05	>0,05	0,71±0,04	1,10±0,01*	<0,001	1,36±0,15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике; * – p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе.

основание 40 пациентам основной группы в комплекс медикаментозной терапии включить ронколейкин с учётом степени выраженности ПН и глубины нарушения иммунитета. Применение ронколейкина у пациентов основной группы способствовало восстановлению нарушенных регуляторных функций Т- и В-клеточного иммунитета, ускорению тенденций к нормализации показателей цитокинового профиля и иммунорегуляторного индекса. К концу лечения на этом фоне на достаточном уровне оставался цитокиновый ответ, но значительно уменьшался дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Достаточно отметить, что ронколейкин эффективно снижал содержание TNFα – 58,3±2,2пкг/мл, IL-4 – 36,1±1,2 пкг/мл и IL-6 – 26,4±1,4пкг/мл в желчи больных с различными степенями ПН и ГХ. Так, на 7-е сутки после декомпрессии по сравнению с показателями контрольной группы, в основной группе концентрация TNFα, IL-4 и IL-6 в желчи была достоверно меньше на 50,2, 44,5 и 57,3%, соответственно.

Среди 86 больных ДМЖ умерли 4 (4,6%) человека, из них в контрольной группе – 3 (3,45%), в основной – 1 (1,15%).

Таким образом, исследования показали, что направленная цитокинотерапия с ронколейкином позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 12,8 до 4,3% и значительно улучшить результаты хирургического лечения больных ДМЖ.

Выводы

1. При ДМЖ наблюдаются нарушения в иммунном и цитокиновом статусах, выраженность и глубина которых зависит от степени ПН.
2. Включение в комплекс постдекомпрессионной медикаментозной терапии больных ДМЖ направленной

цитокинотерапии является патогенетически обоснованным методом лечения ПН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронова, Е.А. Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от её степени тяжести /Е.А.Воронова, Ю.С.Винник, Р.А.Пахомова// Медицинские науки. 2015. – № 1. – С. 1554–1557. [Voronova, E.A. Hirurgicheskaya taktika pri dobrokachestvennoj mekhanicheskoj zheltuhe v zavisimosti ot eyo stepeni tyazhesti /E.A.Voronova, YU.S.Vinnik, R.A.Pahomova// Medicinskie nauki. 2015. – № 1. – S. 1554–1557].
2. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха, состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 3. – С. 16–25. [Gal'perin, E.I. Mekhanicheskaya zheltuha, sostoyanie «mnimoy stabil'nosti», posledstviya «vtorogo udara», principy lecheniya // Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2011. № 3. – S. 16–25].
3. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулёзной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика /М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клиническая медицина. 2012. № 5. С. 12–16. [Majorov, M.M. Mekhanicheskaya zheltuha kal'kuleznoj etiologii: patogenez, oslozhneniya i lechebnaya taktika /M.M. Majorov, I.G. Dryazhenkov // Klinicheskaya medicina. 2012. № 5. S. 12–16].
4. Стукалов, В.В., Прядко, А.С., Азимов, Ф.Х., Струков, Е.Ю., Казакевич, Г.Г. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза. Анналы хирургической гепатологии. 2011, № 3, С. 26–34. [Stukalov, V.V., Pryadko, A.S., Azimov, F.H., Strukov, E.YU., Kazakevich, G.G. Diagnostika i lechenie sindroma mekhanicheskoj zheltuhi dobrokachestvennogo geneza. Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2011, № 3, S. 26–34].
5. Тагиев, Э.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином у больных с механической желтухой доброкачественной этиологии. Цитокины и воспаление. 2015, № 4, Т.14, С. 76–81. [Tagiev, E.G. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti immunoterapii rojkolejkinom u bol'nyh s mekhanicheskoj zheltuhoy dobrokachestvennoj etiologii. Citokiny i vospalenie. 2015, № 4, T.14, S. 76–81].
6. Borzellino, G. Sauerland, S., Minicozzi, A.M. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results// Surg. Endosc. 2010. Vol. 22, № 1. P. 8–10.
7. Desai, H.K. Patel, A.J. Management of Common Bile Duct Stones.Intern. J. Scientific research. 2014. № 3 (7), С. 344–345.

ПРОТОКОЛ SISCOM В ДИАГНОСТИКЕ ЭПИЛЕПСИИ (ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ)

Карпов О.Э., Броннов О.Ю.*, Вахромеева М.Н., Зуев А.А., Маринец А.А.

Национальный медико-хирургический Центр им Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.831-009.24

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.33.29.016

Резюме. Рассмотрены первые результаты применения протокола SISCOM в России у пациентов с очаговой эпилепсией. Работа основана на анализе данных зарубежных исследований, а также собственном опыте применения протокола SISCOM в НМХЦ им. Н. И. Пирогова у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. По данным зарубежной литературы верификация очагов и точность определения их границ по протоколу SISCOM составляет более 85%. Наш небольшой опыт соответствует результатам зарубежных исследований. Возможность подробной оценки структуры головного мозга с совместной оценкой перфузии мозговой ткани имеет высокую прогностическую ценность для комплексного обследования пациентов с эпилепсией и предхирургической подготовки.

Ключевые слова: эпилепсия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), SISCOM.

Эпилепсия ежегодно диагностируется у 2,4 млн. человек. Количество новых ежегодных случаев заболевания на уровне всего населения, по данным ВОЗ, составляет от 30 до 50 на 100 000 человек. Почти в половине случаев заболевание имеет фармакорезистентное течение и довольно часто требует оперативного лечения (0,3–1,26 на 100 000 населения в год). В Москве хирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии необходимо проводить 200 пациентам в год, общая потребность в РФ – 1500 пациентов [1].

Причины возникновения эпилепсии очень разнообразны и включают в себя предрасполагающие генетические факторы, врожденные аномалии развития головного мозга, последствия ЧМТ и сосудистых катастроф; инфекционные, аутоиммунные, опухолевые, дегенеративные и другие поражения головного мозга. Все эти заболевания и состояния, в большей или меньшей степени, приводят к эпилептогенному поражению структур головного мозга с формированием эпилептогенных зон. Эпилептогенная зона представляет из себя собирательное понятие, характеризующее локализацию и границы участка эпилептогенной активности, и формирующееся на основе клинической картины приступа (симптоматогенная зона), нейрофизиологического (зона начала приступа и ирритативная зона) и нейровизуализационного исследований (эпилептогенное поражение), неврологического, нейропсихологического и радиологического исследований (зона функционального дефицита) [1; 2].

В ряде случаев причины развития эпилепсии могут быть определены по «золотому стандарту» обследования (высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ), скальповая видео-электроэнцефалография, ней-

SISCOM PROTOCOL IN DIAGNOSTICS OF EPILEPSIA. FIRST RESULTS

Karpov O.E., Bronnov O.Yu.*, Vakhromeeva M.N., Zuev A.A., Marinets A.A.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. In the article we consider the first results using SISCOM protocol in Russia in patients with focal epilepsy. This work is based on analysis of the latest data from foreign studies, as well as our own experience at the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov in patients with pharmacoresistant form of epilepsy. According to foreign literature, the verification of foci and the accuracy of determining their boundaries using the SISCOM protocol is more than 85%. Our small experience corresponds to the results of foreign research. The possibility of a detailed evaluation of the structure of the brain with a joint evaluation of perfusion of the brain tissue has a high predictive value for the comprehensive examination of patients with epilepsy and pre-surgical planning.

Keywords: focal epilepsy, EEG, PET, SPECT, MRI, SISCOM.

ропсихологическая оценка). Но некоторые изменения, такие как фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и другие мальформации коры ГМ, зафиксировать с помощью рутинных методов довольно сложно, т.к. они формируют МР-негативные эпилептогенные очаги. Особенно в случаях мультифокального поражения, большую сложность вызывает интерпретация клинической картины и ЭЭГ, что в свою очередь, приводит к расхождению результатов при применении вышеупомянутых методов [3; 4].

Тогда прибегают к дополнительным методам визуализации. Повторная МРТ по дополнительным программам (T1 3D, T1 IR) с толщиной среза 1 мм и менее позволяет максимально подробно оценить архитектуру коры ГМ, дифференциацию белого и серого вещества, но не даст удовлетворительного результата при наличии у пациента МР-негативных эпилептогенных зон. При наличии множественных изменений коры так же невозможно определить зону инициации. Другие вспомогательные МР-методы: диффузионно-тензорные изображения (DTI), функциональное МРТ (EPI BOLD), МР-спектроскопия (MRS) не обладают должной разрешающей способностью и/или специфичностью, и используются для дополнительной верификации зон эпилептиформной активности в предоперационной подготовке [5; 6].

Гиперметаболизм глюкозы в иктальном периоде и гипометаболизм – в интериктальном определяют высокую чувствительность ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой для визуализации эпилептогенных очагов у 85% пациентов с нормальной МРТ картиной. Но этот метод требует длительного неподвижного пребывания пациента в аппарате, при этом обладает невысокой разрешающей способностью и относительно дорогостоящий [5; 7].

* e-mail: nmhc@mail.ru

Получение достоверной информации о месте расположения эпилептогенных зон и точность определения их границ является первостепенной задачей, качество решения которой, напрямую влияет на тактику ведения, и качество оказываемой хирургической помощи пациенту [8].

С 1976–1984 гг. R. Jaszczak проводил обследование ряда пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, SPECT) с внутривенным введением препаратов, меченных Tc-99m (Tc-99m-НМРАО, Tc-99m-ЕСD) для измерения перфузии участков ГМ, подозрительных на наличие эпилептогенных зон. Для повышения специфичности метода с 1986 г. стали проводить сравнительный анализ (субтракцию) результатов ОФЭКТ в иктальном и интериктальном периодах, что, впоследствии, увеличило чувствительность метода до более чем 95% (при максимально раннем введении радиофармпрепарата в момент приступа) и позволило создавать трехмерные реконструкции. Вскоре после этого ОФЭКТ была включена в клиническую практику для визуализации МР-негативных эпилептогенных зон и в других сомнительных случаях [9].

На волне бурного развития технологии МРТ O'Brien T.J., So E.L., Mullan B.P. и др. в 1998 г. предложили комбинировать результаты субстракции SPECT с высоко разрешающим МР-сканированием (при медикаментозной седации пациента) путем совмещения изображений, полученных в ходе этих исследований. Данная методика получила название Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI (SISCOM, субтракционная иктальная ОФЭКТ корегистрированная с данными МРТ) [10].

По результатам исследования O'Brien T.J., So E.L., Mullan B.P. и др. с применением протокола SISCOM у 51 пациента с очаговой эпилепсией эпилептогенные зоны были визуализированы у 88,2% (45 из 51) против 39,2% (20 из 51) ($p < 0,0001$) пациентов при применении SPECT. Случаи ложной визуализации и не визуализированные зоны были связаны с поздним введением радиофармпрепарата (>45 с от начала приступа) [10].

Применение SISCOM-протокола в предоперационной подготовке и для решения вопроса об установке внутримозговых электродов у пациентов с МР-негативными очагами, или в случае расхождения данных исследований «золотого стандарта», было рассмотрено T. J. Von Oertzen, 175 пациентов были обследованы с помощью SISCOM-протокола. Результаты SISCOM полностью соответствовали зоне вмешательства в 82% случаев. Специфичность SISCOM при наличии множественных субстратов составила 75%. В двухлетнем периоде послеоперационного наблюдения у 22 из 26 пациентов результат положительный (Энгель I и II) [7; 11].

Цель исследования: 1) отработка методики исследования больных эпилепсией с применением протокола SISCOM; 2) оценка возможности обоснования установки инвазивных электродов и объема оперативного вмешательства на основе полученных комплексных данных и гибридных изображений.

Материалы и методы

Критерием включения в исследования были пациенты с установленным диагнозом эпилепсия с фармакорезистентным типом течения.

Обследовано 10 человек, страдающих фармакорезистентной формой эпилепсии с невыявленными эпилептогенными очагами по данным МРТ.

Оценку церебрального кровотока проводили с радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -Теоксим в 2 этапа: в интериктальный и иктальный периоды. В иктальный период для наиболее раннего введения РФП от начала приступа (не позднее, чем на 30 с), проводилось видео-ЭЭГ-мониторинг. Регистрацию ОФЭКТ изображений осуществляли на гибридной установке «Discovery NM/CT 670» (GE). Третьим этапом полученные изображения совмещали с данными ранее проведенной МРТ. При совмещении изображений возможна цифровая комбинация любых данных, любой последовательности, как трехмерной, так и двухмерной. Использовали трехмерные T1-ВИ последовательности (T1 3D SPGR, MPRAGE). С помощью программного обеспечения Analyze 12 производилось наложение данных иктальной и интериктальной ОФЭКТ/КТ, автоматическое вычитание данных из всех точек изображений, путем подсчета разницы в интенсивности сигнала от каждой точки, после чего данные субтракционного изображения накладывались на данные трехмерного T1-ВИ. Участки гиперперфузии и гипоперфузии головного мозга, зарегистрированные во время иктальной и интериктальной ОФЭКТ, имели высокую интенсивность сигнала.

По результатам данного исследования проводилась качественная оценка наличия, локализации и размеров подозрительных эпилептогенных зон.

Результаты

В ходе выполнения исследования оценивали МР-структуру паренхимы ГМ, а также перфузию мозговой ткани в иктальном и интериктальном периодах по данным ОФЭКТ. Результаты исследования сравнивались с данными, полученными после оперативного вмешательства в первом случае, и после установки инвазивных электродов – во втором. Данные, полученные с применением протокола SISCOM полностью совпали с результатами проведенного лечения у этих пациентов.

Клинический пример 1

Пациентка Л., 18 лет. С 2,5 лет первый приступ тонических судорог с отведением головы. При обследовании МРТ ГМ (Рис. 1, 2) – выявлены признаки множественных очагов туберозного склероза в обоих полушариях ГМ. При генетическом обследовании выявлена спорадическая мутация TSC1 17ex del 25 bp в гетерозиготном состоянии. При видео-ЭЭГ-мониторинге зарегистрированы ассиметричные тонические приступы с преимущественным напряжением в левой руке; иктальные признаки происхождения приступов из правого полушария.

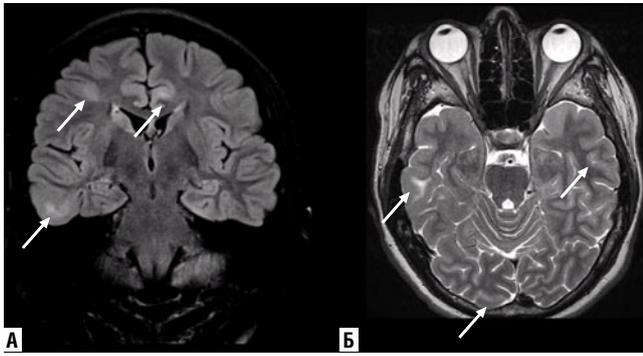


Рис. 1. МРТ головного мозга. Корональный T2 FLAIR (А), аксиальный T2 (Б). Стрелками указаны множественные «туберы»

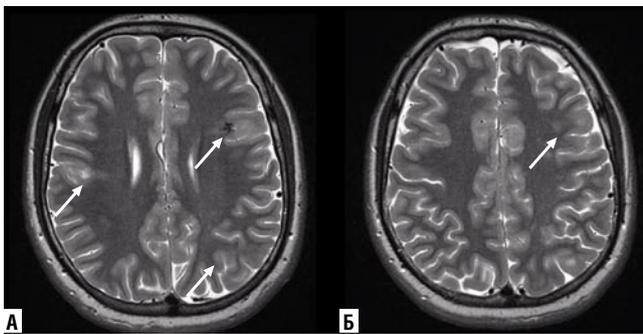


Рис. 2. МРТ головного мозга. Аксиальные T2. Стрелками указаны множественные «туберы»

По результатам проведенного исследования, а также выполнения протокола SISCOM была выявлена значимая разница между иктальной и интериктальной ОФЭКТ в правой височной доле (Рис. 3.1 и 3.2), что в целом соответствовало клинической картине. Пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления эпилептогенного очага из правой височной доли. Выполнена послеоперационная МРТ (Рис. 4). В течение года после оперативного вмешательства у пациентки отсутствуют приступы (Энгель класс I).

Клинический пример 2

Пациентка П., 28 лет. В возрасте 1 г. 2 мес. впервые развились эпизоды нарушения сознания, сопровождаемые «подергиваниями» сначала в области правого, а затем левого века, частотой до 10 раз в день. Несмотря на проводимую антиконвульсантную терапию, полноценная ремиссия не достигалась. С 14 летнего возраста отмечаются приступы в виде тонического напряжения конечностей и поворота туловища вправо с последующим автоматизированным поведением или вторичной генерализацией. Также периодически возникают атонические приступы в виде падений. Приступы возникают в состоянии бодрствования и во сне частотой до нескольких раз в сутки. При видео-ЭЭГ-мониторинге – интериктально: региональная эпилептиформная активность в левой лобно-височной области; иктальный

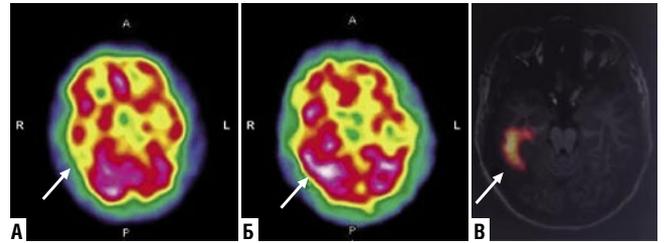


Рис. 3.1. Оценка церебрального кровотока с помощью ОФЭКТ. Зона гипоперфузии при интериктальной (А) и гиперперфузии иктальной (Б) ОФЭКТ, цифровая комбинация субтракционного вычитания ОФЭКТ-изображений и данных МРТ (В)

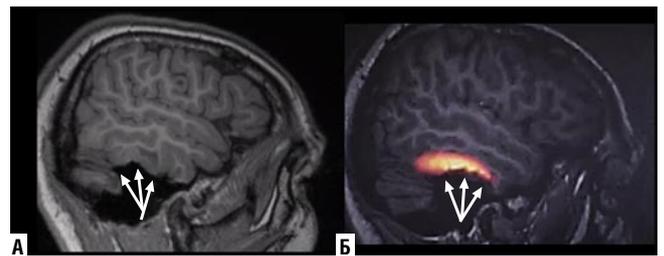


Рис. 3.2. T1-ВИ (А) и гибридное изображение (Б) с участком высокой интенсивности (стрелка), указывающий на значимую разницу между иктальной и интериктальной ОФЭКТ



Рис. 4. МРТ, T2-ВИ. Послеоперационные изменения (стрелка)

паттерн отчетливо не определялся; латерализационные симптомы не зарегистрированы.

Пациентке было запланирована установка инвазивных ЭЭГ электродов, однако, перед этим – было выполнено исследование по протоколу SISCOM (Рис. 5). Инвазивные электроды были установлены в левое полушарие головного мозга, где по данным протокола SISCOM, как раз и находился очаг в лобной доле левого полушария. Во время инвазивного мониторинга был зарегистрирован приступ, паттерн которого полностью совпал с локализацией по данным SISCOM (Рис. 6).

Обсуждение

В настоящее время протокол SISCOM является важным инструментом в прехирургической диагностике эпилепсии, который широко используется в локализации

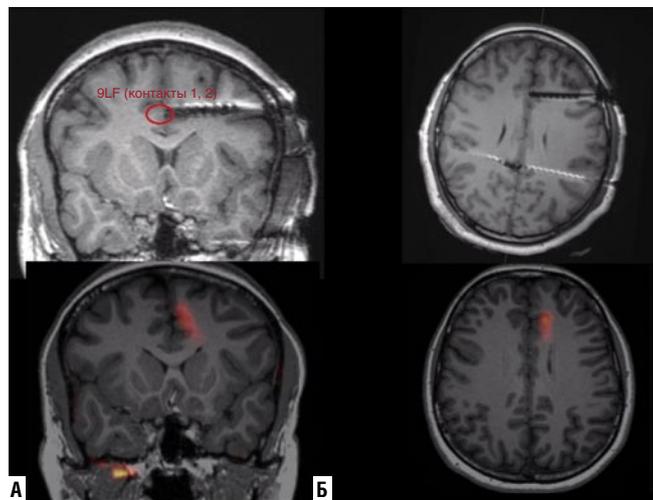


Рис. 5. МРТ, Т1-ВИ (А) после установки инвазивных электродов. Гибридное МРТ Т1-ВИ, с наложением данных ОФЭКТ (Б). Эпилептогенный очаг в левой лобной доле

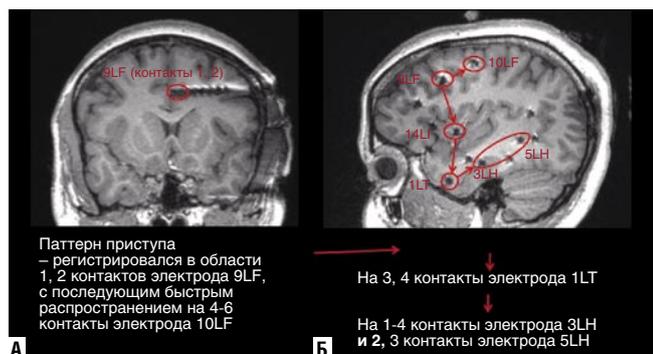


Рис. 6. МРТ Т1-ВИ (А), виден электрод установленный в лобную долю левого полушария ГМ. МРТ Т1-ВИ (Б) – иктальный паттерн, схема распространения эпилептиформной активности по электродам во время приступа

эпилептогенных зон у больных с фармакорезистентной эпилепсией с не идентифицированным или МР-негативным субстратом, при наличии множественных субстратов, а также в случае наличия противоречивых данных видео-ЭЭГ-мониторирования и МРТ. Данный протокол имеет высокую диагностическую ценность в идентификации зоны инициации приступов и может быть использован для определения локуса размещения и направления интракраниальных электродов и, в совокупности с другими методами предоперационной диагностики, имеет высокую прогностическую ценность в оценке исхода хирургического лечения. В случае корреляции данных SISCOM с результатами других прехирургических методик (ВЭЭГ, ПЭТ и т.д.) пациенты, наиболее вероятно, имеют шанс на удовлетворительный исход хирургического лечения.

Заключение

В Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова одним из первых в России было внедрено

в клиническую практику применение протокола SISCOM для предоперационной оценки пациентов с эпилепсией. Несмотря на небольшое число пациентов, полученные результаты соответствуют результатам зарубежных исследований. Возможность подробной оценки структуры ГМ с совместной оценкой перфузии мозговой ткани имеет высокую прогностическую ценность для комплексного обследования пациентов с эпилепсией и предоперационной подготовки, что значительно увеличивает шанс успешного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крылов, В.В. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии / Крылов В.В. Гехт А.Б., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Лебедева А.В., Природов А.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н. // Ассоциация нейрохирургов России, 2015. – С. 3–9. [Krylov, V.V. Klinicheskie rekomendacii po predoperacionnomu obsledovaniyu i hirurgicalskomu lecheniyu pacientov s farmakorezistentnymi formami epilepsii / Krylov V.V. Gekht A.B., Trifonov I.S., Kajmovskij I.L., Lebedeva A.V., Prirodov A.V., Grigor'eva E.V., Grishkina M.N. // Associaciya neirohirurov Rossii, 2015. – С. 3–9].
2. Мухин, К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов // Русский журнал детской неврологии, 2017. – № 12. – С. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20. [Muhin, K.Yu. Opredelenie i klassifikaciya epilepsii. Proekt Klassifikacii epilepticheskikh pristupov // Russkij zhurnal detskoj nevrologii, 2017. – № 12. – S. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20].
3. Коновалова, А.Н. Эпилепсия / Коновалова А.Н., Козлова А.В., Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. // Неврология и нейрохирургия, учебник : – Т. 1. – 2009. – 624 с. [Konovalova, A.N. Epilepsiya / Konovalova A.N., Kozlova A.V., Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. // Nevrologiya i neirohirurgiya, uchebnik : – Т. 1. – 2009. – 624 s].
4. Elson, L. So Role of Neuroimaging in the Management of Seizure Disorders / Mayo Clin Proc. 2002. 77:1251-1264. doi:10.4065/77.11.1251
5. Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., Bartenstein, P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):50-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025.
6. Тотолян, А.А., Трофимова, Т.Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2011. – № 1. – С. 11–16. [Totolyan, A.A., Trofimova, T.N. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii v ocenke strukturnyh izmenenij golovnogogo mozga u pacientov s visochnoj epilepsiej // Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki, 2011. – № 1. – S. 11–16].
7. Sarikaya, I. «PET studies in epilepsy» Nuclear Medicine Section, Baskent University Hospital, Istanbul, Turkey 2015. PMID: PMC4620171
8. von Oertzen, T.J., Mormann, F., Urbach, H., Reichmann, K., Koenig, R., Clusmann, H., Biersack, H.J., Elger, C.E. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2239-48. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03219.
9. Jaszczak, R.J. The early years of single photon emission computed tomography (SPECT): an anthology of selected reminiscences. *Phys Med Biol.* 2006 Jul 7;51(13): R99-115. Epub 2006 Jun 20. Review. PubMed PMID: 16790923. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R07.
10. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., Hauser, M.F., Brinkmann, B.H., Bohnen, N.I., Hanson, D., Cascino, G.D., Jack, C.R. Jr, Sharbrough, F.W. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology.* 1998 Feb;50(2):445-54. PubMed PMID: 9484370.
11. Lee, J.Y., Joo, E.Y., Park, H.S., Song, P., Young Byun, S., Seo, D.W., Hong, S.B. Repeated ictalSPECT in partial epilepsy patients: SISCOM analysis. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2249-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03257.x. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: 21913912.

СОСТОЯНИЕ ДОНОРСТВА КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Чемоданов И.Г.², Гореликова Л.Г.¹, Жибурт Е.Б.*²¹ Центр крови Республики Крым, Симферополь² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 615.38-082 (470)

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.49.66.017

Резюме. Изучили количество и структуру доноров и донаций крови и ее компонентов в 2011–2017 гг. в службе крови Республики Крым. Развитие кровесберегающих технологий сокращает потребность лечебных организаций Республики Крым в компонентах донорской крови. Это, наряду с отказом от производства альбумина, обусловило снижение количества донаций крови и ее компонентов в расчете на 1000 жителей с 35,4 до 24,4. С учетом динамики аналогичного общероссийского показателя (снижение с 25,2 до 18,6 в течение 16 лет), развития доказательной трансфузиологии и менеджмента крови пациента можно прогнозировать сокращение потребности в цельной донорской крови и плазме в Республике Крым. Соответственно, важна целенаправленность производственных мощностей на качество получаемых продуктов крови, увеличение получения донорских тромбоцитов.

Ключевые слова: донор, донация, кровь, тромбоциты, плазма, кровесбережение.

Федеральной целевой программой по развитию Крыма и Севастополя до 2020 года предусмотрена модернизация системы здравоохранения с приоритетами повышения доступности медицинской помощи для населения и обновления материально-технических ресурсов базы медицинских организаций. Изменение лечебной деятельности требует адекватного маневра заготовкой крови и ее компонентов в интересах удовлетворения потребности клиник в трансфузионных средах [1; 2].

Цель работы: по результатам анализа количества и структуры донаций крови и ее компонентов выявить закономерности развития производственной трансфузиологии в Республике Крым.

Методы

Изучили количество и структуру доноров и донаций крови и ее компонентов в 2011–2017 гг. в службе крови Республики Крым, состоящей из Центра крови, 2 его филиалов и 17 отделений переливания крови.

Полученные данные анализировали с использованием дескриптивных статистик и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты

В исследуемый период количество жителей сократилось на 3,4%, а количество доноров – на 39,3% – до 15,5 доноров на 1000 жителей. В России в целом этот показатель в 2016 году составил 9,6 [1]. Доля первичных

EVOLUTION OF BLOOD DONATION AND ITS COMPONENTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Chemodanov I.G.¹, Gorelikova L.G.², Zhiburt E.B.*²¹ Blood Center of the Republic of Crimea, Simferopol² Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. We studied the number and structure of donors and donations of blood and blood components in 2011–2017 in the Republic of Crimea. The development of blood-saving technologies reduces the blood demand of medical organizations. This, along with the refusal to produce albumin, led to a decrease in the number of donations of blood and its components per 1000 inhabitants from 35.4 to 24.4. Taking into account the dynamics of a similar all-Russian indicator (reduction from 25.2 to 18.6 within 16 years), the development of evidence-based transfusion medicine and patient blood management, it is possible to predict a reduction in the need for whole blood plasma donations in the Republic of Crimea. Accordingly, it is important to change the target setting of production capacities from the growth of the volume of collected blood to the quality of the blood products, and an increase in donor platelets delivery.

Keywords: donor, donation, blood, platelets, plasma, blood saving.

доноров увеличивалась до 30,9%, но к 2017 году сократилась на 13,6% (Табл. 1).

Общее количество донаций крови и ее компонентов прямо коррелирует с численностью населения ($r = 0,829$, $p < 0,05$), при этом возрастающее количество донаций клеток крови обуславливает обратную корреляцию с количеством жителей полуострова ($r = -0,807$, $p < 0,05$).

В структуре доноров наблюдаются разнонаправленные изменения. Наиболее стабильна доля доноров крови: колебания этого показателя составили 4%. Доля доноров плазмы сократилась на 42,7%, а доля доноров клеток увеличилась на 50%.

Количество доноров отрицательно коррелирует с частотой их донаций ($r = -0,817$, $p < 0,05$).

Сокращающееся количество заявок на гемокомпоненты в целом обусловило сокращение общего количества донаций крови и ее компонентов на 32,9% (Табл. 2). При этом количество донаций крови сократилось на 25,5% при возрастании частоты донаций одного донора на 17,9%. Статистика донаций плазмы аналогична: количество донаций сокращается (на 60,9%), а частота увеличивается – на 13,3%. Доля доноров плазмы отрицательно коррелирует с частотой ее донаций ($r = -0,848$, $p < 0,05$). Сокращение потребности в плазме также обусловлено прекращением производства альбумина.

Вариабельность частоты донаций клеток (от 1,5 до 6,0 донации в год) обусловлена рекрутированием доноров, направленных для лечения отдельных пациентов.

* e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Табл. 1. Донорский контингент Республики Крым в 2011–2017 гг.

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Население	1954800	1955338	1957463	1958504	1895915	1907106	1912168
Количество доноров	48935	50346	49956	46671	36770	33838	29698
Количество доноров на 1000 жителей	25	25,7	25,5	23,8	19,4	17,7	15,5
Первичных доноров, чел.	14405	14708	14778	14443	11545	8728	7546
Первичных доноров, %	29,4	29,2	29,6	30,9	31,4	25,8	25,4
Доноров крови, чел	44360	46664	43490	40023	33367	30530	27998
Доноров крови, %	90,7	92,7	87,1	85,8	90,8	90,2	94,3
Доноров плазмы, чел.	4354	3588	6351	6415	3028	3042	1525
Доноров плазмы, %	8,9	7,1	12,7	13,7	8,2	9,0	5,1
Доноров клеток крови, чел.	221	94	115	233	375	276	175
Доноров клеток крови, %	0,4	0,2	0,2	0,5	1,0	0,8	0,6

Табл. 2. Донации крови и ее компонентов в Республике Крым в 2011–2017 гг.

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Количество донаций крови	54692	55758	53838	48131	41203	39632	40741
Количество донаций крови на 1000 жителей	28,0	28,5	27,5	24,6	21,7	20,8	21,3
Частота донаций крови, в год	1,23	1,19	1,23	1,2	1,23	1,3	1,45
Количество донаций плазмы	13142	12202	14952	12835	7640	7008	5150
Частота донаций плазмы, в год	3,0	3,4	2,3	2,0	2,5	2,3	3,4
Количество донаций клеток	714	566	663	778	561	684	731
Частота донаций клеток, в год	3,2	6,0	5,8	3,3	1,5	2,5	4,2
Всего донаций	69490	69338	69750	61744	49404	47324	46622
Всего донаций на 1000 жителей	35,5	35,4	35,6	31,5	26,1	24,8	24,4
Количество донаций в стационаре	54637	54069	55656	50534	43876	41793	40056
Доля донаций в стационаре, %	78,6	78,0	79,8	81,8	88,8	88,3	85,9
Количество донаций на выезде	14853	15269	14094	11210	5528	5531	6566
Доля донаций на выезде, %	21,4	22,0	20,2	18,2	11,2	11,7	14,1

Интересно, что количество донаций клеток крови не коррелирует ни с одним из исследуемых показателей. Частота донаций клеток отрицательно коррелирует с количеством доноров клеток ($r = -0,979$, $p < 0,01$).

Сокращение потребности в донорской крови позволяет в первую очередь сократить наиболее ресурсоемкие донации – в выездных условиях. Количество таких донаций в исследуемый период сократилось на 55,8%, а их доля – на 34,1%.

Доля первичных доноров отрицательно коррелирует с долей донаций в стационаре ($r = -0,813$, $p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности стационарных условий для привлечения регулярных доноров.

Заключение

При изучении эволюции донорства крови и ее компонентов в Республике Крым выявлены положительные корреляционные связи:

- количества донаций и численности населения ($r = 0,829$, $p < 0,05$),
- доли первичных доноров и количества донаций в выездных условиях ($r = 0,813$, $p < 0,05$).

Также выявлены отрицательные корреляционные связи:

- доли первичных доноров и частоты донаций крови ($r = -0,820$, $p < 0,03$).
- доли доноров плазмы и частоты ее донаций ($r = -0,901$, $p < 0,01$).
- количества доноров и частоты их донаций ($r = -0,930$, $p < 0,01$).

Отсутствие корреляции количества донаций клеток крови с исследуемыми показателями можно расценить как признак становления донорства тромбоцитов в Республике Крым [3; 4]. Как признак формирования контингента доноров клеточного афереза можно расценить выявленную отрицательную корреляцию количества доноров клеток и частоты их донаций ($r = -0,979$, $p < 0,01$).

Развитие кровесберегающих технологий сокращает потребность лечебных организаций Республики Крым в компонентах донорской крови [5–8]. Это, наряду с отказом от производства альбумина, обусловило снижение количества донаций крови и ее компонентов в расчете на 1000 жителей с 35,4 до 24,4. С учетом динамики аналогичного общероссийского показателя (снижение с 25,2 до 18,6 в течение 16 лет) [1; 9], развития доказательной трансфузиологии и менеджмента крови пациента [10–13] можно прогнозировать сокращение потребности в цельной донорской крови и плазме в Республике Крым. Соответ-

ственно важна смена целеполагания производственных мощностей с роста объемов заготовленной крови на качество получаемых продуктов крови, увеличение получения донорских тромбоцитов [14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чететкин, А.В., Данильченко, В.В., Григорьян, М.Ш. и др. Деятельность службы крови Российской Федерации в 2016 году // Трансфузиология. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 4–14. [Chechetkin, A.V., Danil'chenko, V.V., Grigor'yan, M.Sh. i dr. Deyatelnost' sluzhby krovi Rossijskoj Federacii v 2016 godu // Transfuziologiya. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 4–14].
2. Жибурт, Е.Б., Чемоданов, И.Г., Аверьянов, Е.Г., Кожемяко О.В. Особенности переливания крови в субъектах Российской Федерации // Трансфузиология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 4–12. [ZHiburt, E.B., CHemodanov, I.G., Aver'yanov, E.G., Kozhemyako O.V. Osobennosti perelivaniya krovi v sub'ektah Rossijskoj Federacii // Transfuziologiya. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 4–12].
3. Зарубин, М.В., Губанова, М.Н., Гапонова, Т.В. и др. Обеспечение эффективности и безопасности переливания тромбоцитов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 118–125. [Zarubin, M.V., Gubanova, M.N., Gaponova, T.V. i dr. Obespechenie effektivnosti i bezopasnosti perelivaniya trombocitov // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 118–125].
4. Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Скорикина С.В., Жибурт Е.Б. Пути совершенствования донорства крови // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 70–72. [Burkitbaev Zh.K., Abdrahmanova S.A., Skorikova S.V., Zhiburt E.B. Puti sovershenstvovaniya donorstva krovi // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 70–72].
5. Жибурт, Е.Б., Чемоданов, И.Г., Аверьянов, Е.Г., Кожемяко, О.В. Устойчивость служб крови // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2017. – № 7. – С. 17–24. [ZHiburt, E.B., CHemodanov, I.G., Aver'yanov, E.G., Kozhemyako, O.V. Ustojchivost' sluzhby krovi // Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. – 2017. – № 7. – С. 17–24].
6. Жибурт, Е.Б., Чемоданов, И.Г., Аверьянов, Е.Г., Кожемяко, О.В. Особенности переливания крови в субъектах Российской Федерации // Трансфузиология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 4–10. [ZHiburt, E.B., CHemodanov, I.G., Aver'yanov, E.G., Kozhemyako, O.V. Osobennosti perelivaniya krovi v sub'ektah Rossijskoj Federacii // Transfuziologiya. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 4–10].
7. Губанова, М.Н., Мамадалиев, Д.М., Шестаков, Е.А. и др. Эволюция переливания крови в филиалах Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 71–74. [Gubanova, M.N., Mamadaliev, D.M., SHestakov, E.A. i dr. Evolyuciya perelivaniya krovi v filialah Pirogovskogo centra // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 71–74].
8. Чемоданов, И.Г., Шестаков, Е.А., Камельских, Д.В., Жибурт, Е.Б. Оценка знаний и навыков клинических ординаторов по трансфузиологии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 1. – С. 124–126. [CHemodanov, I.G., SHestakov, E.A., Kamel'skih, D.V., Zhiburt, E.B. Ocenka znaniy i navykov klinicheskikh ordinatorov po transfuziologii // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2018. – № 1. – С. 124–126].
9. Селиванов, Е.А., Данилова, Т.Н., Дегтерева, И.Н. и др. Служба крови России в 2001 году // Трансфузиология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 7–30. [Selivanov, E.A., Danilova, T.N., Degtereva, I.N. i dr. Sluzhba krovi Rossii v 2001 godu // Transfuziologiya. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 7–30].
10. Жибурт, Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 71–77. [ZHiburt, E.B. Menedzhment krovi pacienta pri kriticheskom krvotechenii i massivnoj transfuzii // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 71–77].
11. Губанова, М.Н., Серба, И.К., Шестаков, Е.А. и др. Эволюция переливания крови в Пироговском центре // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 4 (часть 2). – С. 90–92. [Gubanova, M.N., Serba, I.K., SHestakov, E.A. i dr. Evolyuciya perelivaniya krovi v Pirogovskom centre // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2017. – Т. 12, № 4 (chast' 2). – С. 90–92].
12. Замятин, М.Н., Стойко, Ю.М., Жибурт, Е.Б. и др. Особенности оказания неотложной медицинской помощи пациентам, длительно принимающим антикоагулянты // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 88–93. [Zamyatin, M.N., Stojko, YU.M., Zhiburt, E.B. i dr. Osobennosti okazaniya neotlozhnoj medicinskoj pomoshchi pacientam, dlitel'no primimayushchim antikoagulyanty // Klinicheskaya patofiziologiya. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 88–93].
13. Сидоров, С.К., Кузьмин, Н.С., Вергопуло, А.А. и др. Стандарты и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии // Трансфузиология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 91–98. [Sidorov, S.K., Kuz'min, N.S., Vergopulo, A.A. i dr. Standarty i individual'nye podhody v klinicheskoy transfuziologii // Transfuziologiya. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 91–98].
14. Аюпова, Р.Ф., Султанбаев, У.С., Жибурт, Е.Б., Жерносенко, А.О. Эффективность переливания патогенредуцированных тромбоцитов взрослым пациентам // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 72–74. [Ayupova, R.F., Sultanbaev, U.S., Zhiburt, E.B., ZHernosenko, A.O. Effektivnost' perelivaniya patogenreducirovannyh trombocitov vzroslym pacientam // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 72–74].

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ибатов А.Д.¹, Морозова И.В.*²¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.12-008.331.1:616.89:613.86

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.55.78.018

Резюме. Обследованы 60 пациентов (средний возраст – 37,6±8,2 лет, 40 мужчин, 20 женщин). Проведено определение антропометрических показателей, исследование параметров центральной гемодинамики, лабораторно-инструментальное обследование; психоэмоциональный статус оценивали с помощью опросников: 1. «Перечень учета симптомов – 90 – пересмотренный» 2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии. Тип акцентуации личности определяли с помощью характерологического опросника Леонгарда (модификация Шмишека). Качество жизни оценивали по опроснику SF-36. Результаты. Выявлен повышенный уровень тревожности у пациентов без метаболического синдрома в сравнении с пациентами с метаболическим синдромом. Средний балл по шкале тревоги опросника SCL-90R у пациентов с метаболическим синдромом был ниже аналогичного показателя пациентов без метаболического на 37,4%. Средний балл по шкале тревоги опросника HADS у пациентов с метаболическим синдромом был на 34,7% ниже, чем в группе пациентов без метаболического синдрома. Отмечена меньшая выраженность депрессии среди пациентов с метаболическим синдромом, уровень депрессии у пациентов с метаболическим синдромом был ниже на 35,6%, чем в группе пациентов без метаболического синдрома. Показано снижение качества жизни по шкале физическое функционирование на 13,3%, и более высокое качество жизни по шкале психическое здоровье на 26,5% у пациентов с метаболическим синдромом в сравнении с пациентами без метаболического синдрома. Установлены особенности психоэмоционального статуса и качества жизни больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия у них нарушений углеводного обмена, что необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, тревога, депрессия, качество жизни.

Высокая заболеваемость, а также инвалидизация и смертность населения, обусловленные гипертонической болезнью (ГБ), а также повсеместная распространенность заболевания, определяют актуальность и важность изучения проблемы ГБ [6]. Психоэмоциональные факторы являются не только значимыми факторами риска развития заболевания, но и существенно влияют на течение и исход ГБ [7]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что пациенты с ГБ тревожны, склонны к депрессии, скрытой агрессии [5; 8; 9].

Распространенность метаболического синдрома (МС) среди трудоспособного населения достаточно высока в современном мире и имеет тенденцию к увеличению [1]. Наличие МС увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает негативное влияние на течение других соматических заболеваний [1; 4]. Тревога и депрессия рассматриваются как независимые факторы риска развития МС [2].

Остаются недостаточно изученными особенности психоэмоционального статуса пациентов с ГБ и качества

PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTICAL STATUS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Ibatov A.D.¹, Morozova I.V.*²¹ Sechenov University, Faculty of High Nursing Education and Psychological and Social Work, Nursing Department, Moscow² City Clinical Hospital №1 named after. N.I. Pirogov, 1 therapeutic department, Moscow

Abstract. 60 patients were examined (mean age 37,6±8,2 years, 40 men, 20 women). The definition of anthropometric indicators, the study of the parameters of central hemodynamics, laboratory and instrumental examination were provided; Psychoemotional status was assessed using questionnaires: 1. «List of symptoms – 90 – revised» 2. Hospital scale of anxiety and depression. The registration of accentuated features of the personality according to Leonhard was determined using the shortened questionnaire developed by Schmiechek. The quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire. Results. An increased level of anxiety was revealed in patients without metabolic syndrome in comparison with patients with metabolic syndrome. The average score on the SCL-90R questionnaire anxiety scale in patients with the metabolic syndrome was 37,4% lower than that of patients without metabolic syndrome. The average score on the anxiety scale of the HADS in patients with metabolic syndrome was 34,7% lower than in the group without metabolic syndrome. A lower severity of depression among patients with metabolic syndrome was noted, a score on the depression scale of the HADS in patients with metabolic syndrome was 35,6% lower than in the group without metabolic syndrome. The decrease of the quality of life by the physical functioning scale by 13,3% and the higher quality of life by the mental health scale of by 26,5% in patients with metabolic syndrome in comparison with patients without metabolic syndrome were shown. The peculiarities of the psychoemotional status and quality of life of patients with essential hypertension depending on the presence of the carbohydrate metabolism disorders were established, that has to be considered in treatment.

Keywords: hypertension, metabolic syndrome, anxiety, depression, quality of life.

жизни данных пациентов в зависимости от наличия у них метаболического синдрома.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, средний возраст – 37,6±8,2 лет, 40 мужчин, 20 женщин. В исследование включались мужчины и женщины от 20 до 50 лет с ГБ 2 стадии. Всем пациентам проведено измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, объем талии, подсчет индекса массы тела), исследование параметров центральной гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), лабораторное обследование (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, глюкоза плазмы крови), инструментальное обследование (ЭКГ, СМАД, Эхо-КГ).

Оценка психоэмоционального статуса пациентов проводилась с помощью опросников: «перечень учета симптомов – 90 – пересмотренный» The Symptom Checklist-

* e-mail: Oimorozova0@gmail.com

90-Revised (SCL-90R), госпитальной шкалы тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Тип акцентуации личности определяли с помощью характерологического опросника Леонгарда (модификация Шмишека). Качество жизни оценивали по опроснику субъективной характеристики качества жизни – Medical Outcomes Study 36-Item Short-form health survey (SF-36).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0», Statsoft (США) и статистического пакета анализа данных Excel 2013. При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. В случае отклонения распределения от нормального при описании распределения данных использовались медиана, а также 25% и 75% процентиля (Me (25%; 75%)), а при нормальном распределении – среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости менее 0,05. При множественных сравнениях использовался критерий Краскела-Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты

Средняя продолжительность заболевания составила $4,9 \pm 0,7$ лет. В зависимости от наличия МС пациенты были разбиты на 2 группы. Критериями наличия МС считались наличие ожирения ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) и повышение уровня глюкозы в цельной капиллярной крови более 5,6 ммоль/л. Первую группу составили 12 (20,0%) пациентов с МС, 6 (50,0%) мужчин и 6 (50,0%) женщин. Во вторую вошли 48 (80,0%) пациентов без МС, 34 (70,8%) мужчины ($p > 0,05$) и 14 (29,2%) женщин ($p > 0,05$). Группы были сопоставимы по гендерному признаку.

Показатели параметров центральной гемодинамики: уровень САД, ДАД и ЧСС статистически значимо между группами не различались ($p > 0,05$).

По результатам обследования пациентов с помощью опросника SCL-90R обращал на себя внимание повышенный уровень тревожности у пациентов с ГБ и без МС в сравнении с пациентами с ГБ и МС (Рис. 1). Так, средний балл по шкале тревоги опросника SCL-90R у пациентов с ГБ и МС был ниже аналогичного показателя пациентов 2 группы на 37,4% ($p > 0,01$).

По данным опросника HADS был выявлен достоверно более низкий уровень тревоги и депрессии у пациентов с ГБ и МС. Уровень тревоги у пациентов с ГБ и МС составил 3,5 (2,0; 7,0) балла, что ниже на 34,7% аналогичного показателя пациентов с ГБ и без МС, который составил 6,5 (4,0; 8,0) балла ($p > 0,05$). Уровень депрессии у пациентов с ГБ и МС составил 3,0 (1,0; 3,0) балла, что ниже на 35,6% аналогичного показателя пациентов с ГБ и без МС, который составил 6,0 (1,75; 5,0) балла ($p > 0,05$). Отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги диагностировано у 12 (100,0%) пациентов с ГБ и МС и 28 (58,3%) пациентов с ГБ и без МС ($p > 0,001$).

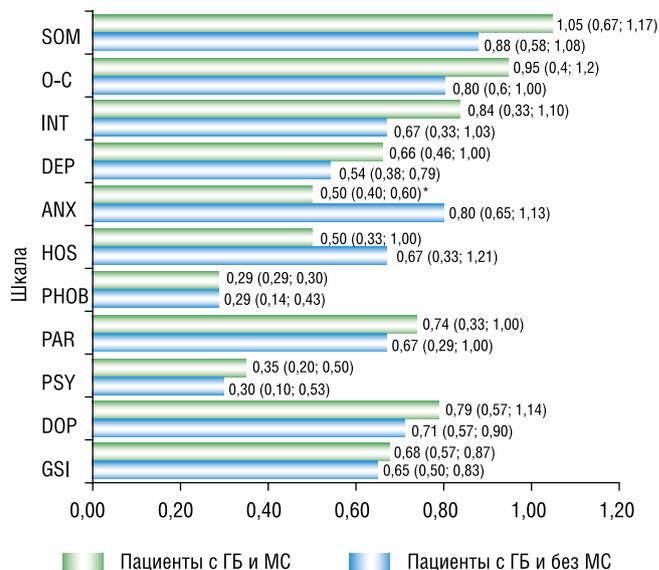


Рис. 1. Результаты обследования пациентов с помощью опросника SCL-90R. *Примечание:* SOM – соматизация (Somatization), O-C – обсессивно-компульсивный параметр (Obsessive-Compulsive), INT – межличностная чувствительность (Interpersonal Sensitivity), DEP – депрессия (Depression), ANX – тревожность (Anxiety), HOS – враждебность (Hostility), PHOB – фобическая тревожность (Phobic Anxiety), PAR – паранойяльное мышление (Paranoid Ideation), PSY – психотизм (Psychoticism), DOP – дополнительные вопросы, GSI – Общий балл (General Symptomical Index). * – достоверное различие между показателями в 1 и 2 группах, $p < 0,05$

Субклинически выраженная тревога в первой группе пациентов выявлена не была, у пациентов 2 группы аналогичный показатель установлен у 20 больных (41,7%) ($p > 0,001$). Клинически выраженная тревога не встречалась среди пациентов обеих групп. Отсутствие симптомов депрессии установлено у 12 (100,0%) пациентов с ГБ и МС и у 46 (95,8%) пациентов с ГБ и без МС ($p > 0,05$). Субклинически выраженная депрессия не встречалась среди пациентов обеих групп. Клинически выраженная депрессия не встречалась среди пациентов с ГБ и МС и была диагностирована у 2 (4,2%) пациентов ($p > 0,05$) второй группы.

По данным опросника Леонгарда в группе пациентов с ГБ и МС преобладающим был гипертимический, во второй группе – эмотивный тип акцентуации личности. В группе пациентов с ГБ и МС была выявлена достоверно меньшая встречаемость эмотивного типа акцентуации личности по Леонгарду в сравнении с пациентами 2 группы (Табл. 1).

По данным опросника SF-36 выявлено снижение качества жизни в обеих группах пациентов. По шкале физический компонент здоровья в группе пациентов с ГБ и МС показатель составил $45,4 \pm 12,3$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $50,7 \pm 6,7$ балла ($p > 0,05$). По шкале психологический компонент здоровья в группе пациентов с ГБ и МС показатель составил $49,8 \pm 9,3$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $43,6 \pm 10,9$ балла ($p > 0,05$). По

Табл. 1. Результаты обследования пациентов с помощью опросника Леонгарда. (%)

Тип личности	Пациенты с ГБ и МС n = 12	Пациенты с ГБ и без МС n = 48
Гипертимический	33,2%	16,7%
Застревающий	0,0%	4,2%
Эмотивный	16,7%*	45,8%
Педантичный	0,0%	0,0%
Тревожный	0,0%	0,0%
Циклотимический	16,7%	12,5%
Демонстративный	16,7%	8,3%
Неуравновешенный	0,0%	4,2%
Дистимический	16,7%	8,3%
Экзальтированный	0,0%	0,0%

Примечание: * – достоверное различие по сравнению с пациентами 2 группы, $p < 0,05$.

шкале физическое функционирование в группе пациентов с ГБ и МС показатель равнялся $75,0 \pm 17,3$ балла, что ниже аналогичного показателя второй группы на 13,3% и составившего $86,5 \pm 13,3$ балла ($p > 0,05$). По шкале влияние физического состояния на ролевое функционирование в группе пациентов с ГБ и МС составил $45,8 \pm 26,6$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $57,3 \pm 32,7$ балла ($p > 0,05$). По шкале физическая боль в первой группе показатель был равен $64,7 \pm 28,4$ балла, во второй группе – $72,8 \pm 22,0$ ($p > 0,05$). По шкале общее состояние здоровья в группе пациентов с ГБ и МС показатель составил $53,2 \pm 19,5$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $61,9 \pm 13,4$ балла ($p > 0,05$). По шкале жизнеспособность в группе пациентов с ГБ и МС был равен $53,3 \pm 21,3$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $54,6 \pm 16,9$ балла ($p > 0,05$). По шкале социальное функционирование в группе пациентов с ГБ и МС показатель был равен $71,0 \pm 22,5$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $71,8 \pm 20,2$ балла. По шкале влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование в группе пациентов с ГБ и МС показатель составил $77,7 \pm 31,6$ балла, в группе пациентов с ГБ и без МС – $65,3 \pm 36,7$ балла ($p > 0,05$). По шкале психическое здоровье в группе пациентов с ГБ и МС показатель составил $70,0 \pm 12,6$ балла, что выше аналогичного показателя пациентов 2 группы на 26,5% и составившего – $55,3 \pm 13,8$ балла ($p > 0,05$).

Заключение

В результате проведенного исследования установлены особенности качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов с ГБ в зависимости от наличия у них метаболического синдрома, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамчик, А.С. Метаболический синдром: пути оптимизации лечения / А.С. Адамчик, Р. Н. Хакунов, Ю. Ю. Даутов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 18–22. [Adamchik, A.S. Metabolicheskij sindrom: puti optimizacii lecheniya / A.S. Adamchik, R. N. Hakunov, YU. YU. Dautov // Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik. – 2013. – № 1. – S. 18–22].
- Подобед, В.М. Терапевтические мишени лечения метаболического синдрома / В. М. Подобед, А. Т. Кузьменко // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – Т. 20, № 2. – С. 38–42. [Podobed, V.M. Terapevticheskie misheni lecheniya metabolicheskogo sindroma / V. M. Podobed, A. T. Kuz'menko // Problemy zdorov'ya i ekologii. – 2009. – T. 20, № 2. – S. 38–42].
- Суджаева, О.А. Расстройства психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме и возможности их коррекции / О. А. Суджаева, С.Г. Суджаева // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 29–34. [Sudzhaeva, O.A. Rasstrojstva psihoeemocional'noj sfery pri metabolicheskome sindrome i vozmozhnosti ih korrekcii / O. A. Sudzhaeva, S.G. Sudzhaeva // Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. – 2013. – T. 1, № 1. – S. 29–34].
- Хакунов, Р.Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы / Р.Н.Хакунов // Новые технологии. – 2012. – № 4. – С. 27–35. [Hakunov, R.N. Metabolicheskij sindrom: aktual'nye voprosy. Obzor literatury / R.N.Hakunov // Novye tekhnologii. – 2012. – № 4. – S. 27–35].
- Чигисова, А.Н., Огарков, М.Ю., Скрипченко, А.Е. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств среди работников металлургического предприятия, страдающих артериальной гипертензией / А.Н.Чигисова, М.Ю. Огарков, А.Е. Скрипченко // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 75–79. [CHigisova, A.N., Ogarkov, M.YU., Skripchenko, A.E. Rasprostranennost' trevozhno-depressivnykh rasstrojstv sredi rabotnikov metallurgicheskogo predpriyatiya, stradayushchih arterial'noj gipertenziej / A.N.CHigisova, M.YU. Ogarkov, A.E. Skripchenko // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – 2016. – T. 9, № 1. – S. 75–79].
- Mancia, G. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 / G. Mancia [et al]. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Vol. 1. – P. 7–94.
- Meier, S.M. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study / S.M. Meier [et al]. // Br J Psychiatry. – 2016. – Vol. 3. – P. 216–21.
- Moise, N. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension / N.Moise [et al]. // J Am Med A Intern Med. – 2014. – Vol.5 – P. 818–9.
- Tully, P.J. Psychiatric correlates of blood pressure variability in the elderly: The Three City cohort study / P.J.Tully, C.Tzourio // Physiol Behav. – 2017. – Vol. 168. – P. 91–97.

ПРИМЕНЕНИЕ ОПРОСНИКА AQUAREL ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ ЭЛЕКТРОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.*, Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О.

Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Рязань

УДК: 616.1-089.843-071.1:612.013.001.4

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.70.61.019

Резюме. В исследование вошли 100 пациентов, 55 мужчин и 45 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. У всех пациентов имелись показания к имплантации электрокардиостимулятора. Оценка качества жизни производилась до вмешательства, а также через 1, 6 и 12 месяцев после него с использованием специализированного для пациентов с электрокардиостимуляторами опросника «Оценка качества жизни и связанных событий» («Assessment of quality of life and related events», Aquarel).

Пациентам были успешно имплантированы 58 двухкамерных и 42 однокамерных электрокардиостимулятора. Качество жизни в первый месяц после операции повысилось в среднем на 10–20%, причем, чем ниже были исходные значения, тем больший прирост отмечали пациенты. В поздние сроки качество жизни постепенно снижалось, но не достигало исходных показателей. Изначально худшее качество жизни отметили пациенты с атриовентрикулярными блокадами, затем оно постепенно возрастало, тогда как у остальных пациентов наблюдался резкий скачок с дальнейшим снижением. Женщины и пациенты с сахарным диабетом склонны отражать меньшие значения качества жизни и их прирост. Взаимосвязей с возрастом, индексом массы тела, типом устройства, количеством электродов, особенностями техники операции, другими сопутствующими заболеваниями и осложнениями имплантации не выявлено.

Выводы: опросник Aquarel может использоваться для оценки качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами. Имплантация электрокардиостимулятора положительно влияет на качество жизни особенно в раннем послеоперационном периоде, в дальнейшем наблюдается постепенное снижение показателей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства, электрокардиостимуляция, качество жизни.

Современная медицина обладает возможностями не только лечения и профилактики множества известных заболеваний и состояний, но и улучшения качества жизни больных (КЖ). В частности, это ярко отражено в аритмологии: использование новейших сердечно-сосудистых имплантируемых электронных устройств (СИЭУ) – электрокардиостимуляторов (ЭКС), имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов или устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии – позволяет купировать жизнеугрожающие аритмии, и индивидуально настроить работу аппарата под конкретные нужды пациента [11; 13; 16].

Инструментом для оценки КЖ являются опросники. Часто у пациентов с СИЭУ использовались опросники SIP (Sickness Impact Profile, «Профиль воздействия болезни»), NHP (Nottingham Health Profile, «Ноттингемский профиль здоровья»), SF-36 (Short Form-36, «Короткая форма-36»), Haceteppe, CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, «Исследование подавления аритмии сердца») и другие, в том числе авторские. Все они неспецифичны, сложны и требуют большого коли-

APPLICATION OF AQUAREL QUESTIONNAIRE IN ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES

Kalinin R.E., Suchkov I.A.*, Mzhavanadze N.D., Povarov V.O.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. The study included 100 patients, 55 men and 45 women aged from 40 to 84 years. All patients had indications for implantation of the pacemaker. The quality of life was evaluated before the intervention, 1, 6 and 12 months after it, using the "Quality of life and related events" questionnaire, Aquarel, specialized for patients with pacemakers.

58 double-chamber and 42 single-chamber pacemakers were successfully implanted in patients. The quality of life in the first month after the operation increased by an average of 10–20%: the lower the initial values of quality of life, the higher the increase. In follow-up, the quality of life gradually decreased, but did not reach the baseline. Patients with atrioventricular block had the lowest quality of life, then it gradually increased, while the remaining patients showed an increase with a further decrease. Women and patients with diabetes mellitus had lower quality of life. The association with age, body mass index, type of device, number of leads, operation technique, concomitant diseases and complications of implantation has not been revealed.

Conclusions: Aquarel questionnaire can be used to assess the quality of life in patients with cardiac implantable electronic devices. Implantation of the pacemaker positively affects the quality of life, especially in the early postoperative period, in the later follow-up period there was a gradual decline in indicators.

Keywords: cardiac implantable electronic devices, pacing, quality of life.

чества времени для заполнения пациентом и обработки исследователем [14].

В 2001 году голландские ученые Stofmeel M.A.M. et al. разработали специализированный опросник Aquarel (Assessment of quality of life and related events, «Оценка качества жизни и связанных событий») для пациентов с ЭКС [12; 13]. В 2006 году он был переведен на португальский язык, адаптирован и валидирован, затем применен в Бразилии [5; 10; 11]. Большинство ученых исследуют КЖ в ранние сроки после имплантации, длительному наблюдению посвящено крайне мало работ.

Целью нашего исследования является изучение динамики КЖ у пациентов с СИЭУ в различные сроки наблюдения до 1 года после оперативного вмешательства и возможности использования Aquarel для ее оценки.

Материалы и методы

В исследование вошли 100 пациентов, 55 мужчин и 45 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Средние значения возраста составили 71 (65–77) год, индекса массы тела

* e-mail: suchkov_med@mail.ru

(ИМТ) – $28,3 \pm 0,6$ кг/м². У всех пациентов определялись брадиаритмии со стандартной клинической симптоматикой, являющиеся показанием для имплантации ЭКС, причем у 16 пациентов выявлялись синкопальные состояния по типу приступов Морганьи-Эдемса-Стокса (МЭС). В 36 случаев такими показаниями служили атриовентрикулярные (АВ) блокады различных степеней, в 35 – фибрилляция предсердий (ФП) с нарушением желудочкового проведения, в 28 – синдром слабости синусового узла (СССУ), в 1 – синдром каротидного синуса. Из сопутствующих заболеваний у 95 пациентов наблюдалась хроническая сердечная недостаточность, у 92 – гипертоническая болезнь, у 38 – стенокардия напряжения, у 15 – сахарный диабет 2 типа, у 12 в анамнезе отмечался инфаркт миокарда, у 11 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Различные формы ФП кроме тех, что служили показанием к операции, сопутствовали основному заболеванию у 6 пациентов.

Оценка КЖ производилась до вмешательства, а также через 1, 6 и 12 месяцев после него с использованием специализированного для пациентов с ЭКС опросника «Оценка качества жизни и связанных событий» («Assessment of quality of life and related events», Aquarel, Stoffmeel M.A.M. et al., 2001) [13]. Авторами в лице van Hemel N.M. было одобрено применение опросника в Российской Федерации, осуществлен его перевод на русский язык.

Aquarel состоит из 24 вопросов, распределенных по 4 категориям – «Аритмия», «Дискомфорт в груди», «Одышка/утомляемость» и «Когнитивные функции». В вопросе предлагается охарактеризовать определенный симптом заболевания, 5 вариантов ответов отражают степень выраженности данного симптома от его полного отсутствия до крайней выраженности. Ответы пациента оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта. Затем при использовании авторских синтаксисов для программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) они переводятся в баллы КЖ, расположенные в диапазоне от 0 до 100, где 100 показывает наивысшее КЖ. Возможен расчёт КЖ отдельно по каждой из категорий, а также по всем категориям вместе [13].

Статистический анализ полученных данных производился после оценки распределения показателей по критерию Шапиро – Уилка ($p > 0,05$). При нормальном распределении средние значения представлялись средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего – $M \pm m$. Корреляционный анализ осуществлялся по методике Пирсона, оценка связанных и несвязанных совокупностей с использованием t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом – Me (Q1-Q3). Корреляционный анализ проводился по методике Спирмена, оценка связанных совокупностей – по критерию Уилкоксона, несвязанных – Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) принимался за 0,05.

Результаты

Пациентам были успешно имплантированы 58 двухкамерных и 42 однокамерных ЭКС. Все имплантации производились с левой стороны, сосудистый доступ в 89 случаях обеспечивался через головную вену, в 8 – посредством пункции подключичной вены и в 3 – через одну из мышечных ветвей подключичной вены. После операции была назначена антитромботическая терапия: 67 пациентам – антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота), 22 – новые оральные антикоагулянты (НОАК, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) 11 – антагонисты витамина К (АВК, варфарин).

За период наблюдения выявлен ряд осложнений имплантации ЭКС. В 7 случаях наблюдались венозные тромбоэмболические осложнения: 4 тромбоза подключичной вены, 1 тромбоз головной вены, 1 тромбоз глубоких вен нижних конечностей протяженностью до нижней поллой вены и 1 тромбоз дополнительного ствола большой подкожной вены. В 2 случаях – дислокация предсердного электрода, в 1 – дислокация желудочкового электрода, в 1 – блок выхода ЭКС по предсердному контуру. 6 пациентам по техническим причинам были имплантированы однокамерные ЭКС вместо двухкамерных, поэтому у них отмечался пейсмейкерный синдром различной степени выраженности.

Пациенты самостоятельно заполняли опросник в течение 5–10 минут. Динамика КЖ представлена в таблице 1 и 2.

Статистически значимыми изменения общего КЖ получены при сравнении показателей до операции с показателями через 1 месяц ($p < 0,001$) и через 6 месяцев ($p = 0,024$) после операции, а также показателей через 1 месяц с полугодовыми ($p = 0,02$) и годовыми ($p = 0,006$).

Изменения КЖ в категории «Аритмия» значительно отличались до операции в сравнении с остальными показателями ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,007$, соответственно). Показатели через 1 месяц после операции отличались от таковых через 6 ($p = 0,019$) и 12 ($p = 0,036$) месяцев.

Значимые изменения КЖ в категории «Дискомфорт в груди» наблюдались при оценке показателей до операции и через 1 ($p < 0,001$), 6 ($p = 0,023$) месяцев после нее, а также месячных и годовых показателей ($p = 0,008$).

В категории «Одышка/утомляемость» значительно отличались КЖ до операции и через 1 месяц после ($p < 0,001$), через 1 месяц и через 6 ($p = 0,026$), 12 ($p = 0,011$) месяцев.

Изменения КЖ в категории «Когнитивные функции» значительно отличались при сравнении показателей до операции и через 1 месяц ($p = 0,007$), через 1 месяц и через год ($p = 0,019$) после операции.

При анализе различий средних величин выявлено, что КЖ у пациентов с АВ блокадами было значительно ниже по сравнению с пациентами с СССУ до операции ($p = 0,047$). Через год после вмешательства у пациентов с ФП КЖ было ниже в категории «Аритмия» по сравнению

Табл. 1. Динамика качества жизни у исследуемых пациентов

Категория	До операции, баллы	Через 1 месяц, баллы	Через 6 месяцев, баллы	Через 12 месяцев, баллы
Аритмия	63,6±2,3	80(70–93,8)	80(65–90)	75,7±3,9
Дискомфорт в груди	65,6(50–84,4)	81,3(65,6–93,8)	76,9±3,4	71,9(56,3–90,1)
Одышка/утомляемость	50(39,2–71,4)	64,3(46,4–82,1)	62,5±4,5	58±4,5
Когнитивные функции	60,7(39,3–75)	75(56,3–87,5)	69,2±3,5	64,4±4,4
Общее	60,9±2,2	75(59,4–86,5)	70,3±3,4	68±3,7

Табл. 2. Статистический анализ изменений средних величин за период

Категория		Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Аритмия	До операции	p<0,001	p = 0,002	p = 0,007
	Через 1 месяц	–	p = 0,019	p = 0,036
Дискомфорт в груди	До операции	p<0,001	p = 0,023	–
	Через 1 месяц	–	–	p = 0,008
Одышка/утомляемость	До операции	p<0,001	–	–
	Через 1 месяц	–	p = 0,026	p = 0,011
Когнитивные функции	До операции	p = 0,007	–	–
	Через 1 месяц	–	–	p = 0,019
Общее	До операции	p<0,001	p = 0,024	–
	Через 1 месяц	–	p = 0,02	p = 0,006

Примечание: p – критический уровень значимости.

с остальными пациентами ($p = 0,046$). Через месяц после операции КЖ пациентов с сахарным диабетом оказалось хуже, чем у остальных пациентов в категориях «Аритмия» ($p = 0,039$), «Дискомфорт в груди» ($p = 0,013$), «Когнитивные функции» ($p = 0,009$) и при расчёте общего КЖ ($p = 0,007$). У пациентов с пейсмейкерным синдромом КЖ было ниже, но статистически значимые отличия получены только для категории «Когнитивные функции» через 6 месяцев после имплантации ($p = 0,039$). У пациентов, принимавших АВК, КЖ в категории «Одышка/утомляемость» было ниже, чем у принимавших НОАК ($p = 0,019$).

Женщины в исследовании отмечали худшее КЖ по сравнению с мужчинами. Общее КЖ, а также в категории «Дискомфорт в груди» и «Одышка/утомляемость» у них значимо отличалось до ($p<0,001$), через 1 месяц ($p = 0,003$) и через 6 месяцев ($p = 0,009$, $p = 0,023$ и $p = 0,006$, соответственно). В категории «Аритмия» отличия получены только для показателей до ($p = 0,005$) и через 6 месяцев ($p = 0,016$), а в категории «Когнитивные функции» до ($p = 0,008$) и через 1 месяц после имплантации ($p = 0,011$).

Взаимосвязей показателей КЖ с возрастом, ИМТ, видом ЭКС, количеством электродов, особенностями техники операции, другими сопутствующими заболеваниями и осложнениями имплантации не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

Известно, что применение СИЭУ улучшает КЖ у пациентов. В нашем исследовании наблюдается схожая тенденция – имплантация ЭКС в первый месяц улучшила

показатели КЖ на 10–20% в зависимости от категории опросника. Чем ниже были исходные значения, тем больший прирост КЖ отмечали пациенты. В поздние сроки КЖ постепенно ухудшалось, но все же находилось выше исходных значений через год после операции. Аналогичная ситуация описана в зарубежной литературе: Udo E.O. et al. (2013) наблюдали 1067 пациентов с ЭКС в течение 7,5 лет, высокие показатели КЖ были отмечены лишь в начале периода наблюдения, затем происходило постепенное снижение со стабилизацией в категориях «Аритмия» и «Дискомфорт в груди» и значительное снижение в категории «Одышка/утомляемость» [15]. В работе Fleischmann K.E. et al. (2006) у 2010 пациентов имплантация ЭКС повышало КЖ наблюдалось до 3 месяцев после операции, затем постепенно уменьшалось, но оставалось выше исходного через 4 года наблюдения [6].

Худшая динамика КЖ выявлена в категории «Когнитивные функции». Наличие ОНМК в анамнезе не отразилось на показателях. Авторы опросника отмечают, что вопросы данной категории неспецифичны и не рекомендуют их применение в опроснике [13].

Меньшие значения КЖ у женщин по сравнению с мужчинами описаны ранее [10]. Fleischmann K.E. et al. описали корреляцию КЖ с возрастом: пациенты старше 75 лет имеют худшие показатели, но в этой работе использовался опросник SF-36. Применение Aquarel не привело к обнаружению такой связи [6; 10].

Пациенты с двухкамерными устройствами показали наибольшие приросты КЖ за все сроки наблюдения, хотя данные изменения статистически незначимы. Крупные зарубежные клинические исследования также показывают отсутствие значимых различий [7–9]. Наличие пейсмейкерного синдрома также не отражается на КЖ. Другие осложнения представлены в меньшем количестве, различий в КЖ не обнаружено.

По нашим данным при оценке показателей к имплантации исходно худшие значения КЖ имели пациенты с АВ блокадами, лучшие – пациенты с СССУ, хотя при дальнейшем наблюдении в послеоперационном периоде первые отмечали постепенное улучшение показателей, тогда как остальные – резкий прирост в первый месяц и снижение через 6 и 12 месяцев. Наибольшее снижение наблюдалось у пациентов с ФП в категории «Аритмия».

Сопутствующие заболевания в целом приводили к меньшим показателям КЖ при наличии их у пациента, но статистически значимых различий не получено. Только при сахарном диабете выявлено выраженное ухудшение

показателей, в том числе через месяц после операции во всех категориях с слабо выраженным дальнейшим приростом [2].

Имплантация ЭКС не является единственным фактором, влияющим на КЖ, и не способна сама по себе остановить прогрессирование ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и других патологических состояний. Лечение данной группы пациентов – комплексная задача, включающая грамотный подбор терапии, коррекцию образа жизни, профилактику осложнений [1; 3; 4]. Только при соблюдении всех условий возможно полноценное и эффективное повышение КЖ.

Заключение

Опросник Aquarel может использоваться для оценки КЖ у пациентов с СИЭУ. Имплантация ЭКС положительно влияет на КЖ особенно в раннем послеоперационном периоде, в дальнейшем наблюдается постепенное снижение показателей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Агапов, А.Б. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. / А.Б. Агапов, И.А. Сучков, А.Н. Рябков // Наука молодых - Eruditio Juvenium. – 2016. – № 2. – С. 147–157. [Agapov, A.B. Pryamyе peroral'nye antikoagulyanty v lechenii pacientov s trombozom glubokih ven nizhnih konechnostej. / A.B. Agapov, I.A. Suchkov, A.N. Ryabkov // Nauka molodyh - Eruditio Juvenium. – 2016. – № 2. – S. 147–157].
- Калинин, Р.Е. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия / Р.Е. Калинин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 91–97. [Kalinin, R.E. Vozmozhnosti farmakoterapii hronicheskoy venoznoy nedostatochnosti preparatami diosmina s pozicii funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya / R.E. Kalinin [i dr.] // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2015. – T. 21, № 3. – S. 91–97].
- Калинин, Р.Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах. / Р.Е. Калинин [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 416–423. [Kalinin, R.E. Ocenka effektivnosti i bezopasnosti razlichnyh variantov antikoagulyantnoj terapii pri venoznyh trombozah. / R.E. Kalinin [i dr.] // Novosti hirurgii. – 2015. – T. 23, № 4. – S. 416–423].
- Калинин, Р.Е. Эмболоопасность острого восходящего тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. / Р.Е. Калинин, М.В. Наризный, И.А. Сучков // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2011. – № 2. – С. 19. [Kalinin, R.E. Embolopasnost' ostrogo voskhodyashchego tromboflebita poverhnostnyh ven nizhnih konechnostej. / R.E. Kalinin, M.V. Narizhnyj, I.A. Suchkov // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. – 2011. – № 2. – S. 19].
- Barros, R.T. Evaluation of patients' quality of life aspects after cardiac pacemaker implantation / R.T. Barros [et al.] // Rev Bras Cir Cardiovasc. – 2014. – Т. 29, № 1. – P. 37–44.
- Fleischmann, K.E. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST) / K.E. Fleischmann [et al.] // Heart Rhythm. – 2006. – № 3. – P. 653–9.
- Lopez-Jimenez, F. Health values before and after pacemaker implantation / F. Lopez-Jimenez [et al.] // Am Heart J. – 2002. – № 144. – P. 687–92.
- Newman, D. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing / D. Newman [et al.] // Am Heart J. – 2003. – № 145. – P. 430–7.
- Newman, D. Relationships between pacing mode and quality of life: evidence from randomized clinical trials. / D. Newman // Card Electrophysiol Rev. – 2003. – № 7. – P. 401–5.
- Oliveira, B.G. Health-related quality of life in Brazilian pacemaker patients / B.G. Oliveira [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2008. – Т. 31, № 9. – P. 1178–83.
- Oliveira, B.G. The Portuguese version, cross-cultural adaptation and validation of specific quality-of-life questionnaire - AQUAREL - for pacemaker patients / B.G. Oliveira [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2006. – Т. 87, № 2. – P. 75–83.
- Stofmeel, M.A. Changes in quality-of-life after pacemaker implantation: responsiveness of the Aquarel questionnaire / M.A. Stofmeel [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2001. – Т. 24, № 3. – P. 288–95.
- Stofmeel, M.A. Psychometric properties of Aquarel. A disease-specific quality of life questionnaire for pacemaker patients / M.A. Stofmeel [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2001. – Т. 54, № 2. – P. 157–65.
- Stofmeel, M.A. Quality-of-life of pacemaker patients: a reappraisal of current instruments / M.A. Stofmeel [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2000. – Т. 23, № 6. – P. 946–52.
- Udo, E.O. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation. / E.O. Udo [et al.] // Int J Cardiol. – 2013. – Т. 168, № 3. – P. 2159–2163.
- Weitz, J.I. Rivaroxsban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism / J.I. Weitz [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 376, № 13. – P. 1211–1222.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ

Васильев В.Н.¹, Яковлев В.В.*¹, Васильева А.В.², Шалыгин Л.Д.³

УДК: 616.132.2-036.003.12:612.013.001.4

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.11.85.020

¹ ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования, Санкт-Петербург

³ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE AND PSYCHOEMOTIONAL STATUS IN PATIENTS IN THE PROCESS OF REHABILITATION TREATMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Vasilev V.N.¹, Yakovlev V.V.*¹, Vasileva A.V.², SHalygin L.D.³

¹ Military Medical Academy

² St. Petersburg Academy of Postgraduate Education

³ Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Резюме. Обследованы 60 пациентов с инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства в процессе реабилитации. Всем пациентам проведено клиническое обследование, оценка качества жизни, сравнение уровней тревожности и депрессии в начале и в конце госпитализации. Результаты исследования показали компенсированные функции сердечно-сосудистой системы, положительную оценку качества жизни, заметное снижение уровней тревожности и депрессии к завершению лечения. Полноценная реабилитация после интервенционного лечения инфаркта миокарда позволяет улучшить адаптацию пациентов, снизить уровень психоэмоционального напряжения.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда, реабилитация, качество жизни, тревожность, депрессия.

Abstract. 60 patients with myocardial infarction (33 men and 27 women of comparable age) after percutaneous coronary intervention in the rehabilitation process were examined. All patients underwent clinical examination, life quality assessment, comparison of anxiety and depression levels at the beginning and at the end of hospitalization. The results of the study showed compensated functions of the cardiovascular system, a positive assessment of the quality of life, a noticeable reduction in anxiety and depression levels by the end of treatment. Full rehabilitation after interventional treatment of myocardial infarction can improve adaptation of patients, reduce the level of psycho-emotional stress.

Keywords: percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, rehabilitation, quality of life, anxiety, depression.

Целью исследования являлась оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы, качества жизни, уровней реактивной тревожности и депрессии, у пациентов, находящихся в отделении восстановительного лечения после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий после инфаркта миокарда (ИМ) при поступлении и перед выпиской.

Материалы и методы

Обследованы 60 пациентов (55% (33) мужчин – 1-я группа и 45% (27) женщин – 2-я группа) с ИМ после ЧКВ. Все больные проходили лечение в кардиологическом отделении городской больницы № 23 Санкт-Петербурга, куда были переведены из кардиохирургических отделений многопрофильных стационаров города в 2016–2017 гг. Пациенты были разделены по возрасту и длительности ИБС. Распределение по гендерному признаку было практически равномерным. Средняя продолжительность госпитализации составила 19,4±4,1 суток для обеих групп. Выявлялось наличие симптомов стенокардии, сердечной недостаточности, признаки прогрессирования ИБС. При оценке качества жизни и эмоционального и психического дискомфорта использовались критерии

краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) [4], касающиеся физической и психологической сферы, уровень реактивной тревожности Ч.Д. Спилбергера [3], опросник депрессивности А. Бека (BDI) [2]. Показатели оценивали при поступлении пациента в кардиологическое отделение (1–2 день) и перед выпиской (18–25 день). Полученные данные подвергнуты статистической обработке и сравнению. Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA 8.0.550. Учитывая несоответствие распределения большинства оцениваемых количественных показателей закону нормального распределения, для описания данных случайных величин использовались медиана и межквартильный размах Me [Q25; Q75], а для проверки статистических гипотез применены непараметрические критерии Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

ИБС занимает одно из лидирующих мест в реестре причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения. В Санкт-Петербурге, в частности, заболеваемость и смертность от ИБС к началу тысячелетия почти в полтора раза выше, чем в среднем по России [10]. Отмечается увеличение частоты острых проявлений ИБС, в том числе ИМ у лиц молодого и среднего возраста, с

* e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

преобладанием мужчин [7; 11]. В современных условиях наряду с широким внедрением в клиническую практику новых эффективных препаратов (в частности, тромболитических), применяемых для лечения ИБС, высокотехнологичные методики лечения становятся все более доступными и распространенными [5; 14; 16].

Выбор хирургического метода и объема лечения ИБС нередко бывает весьма затруднен [9]. Наряду с хирургическим лечением ИБС, методы интервенционной кардиологии, к которым относится и ЧКВ, предложенное в 1977 г. Andreas Gruentzig (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика), показали свою высокую эффективность [12; 14; 16]. Возврат симптомов стенокардии наблюдается примерно в 20% наблюдений через год после ЧКВ. С использованием стентов с лекарственным покрытием и др., а также обязательного приема двойной антиагрегантной терапии (АСК + тиенопирин) в течение 1 месяца, с последующим продолжением приема АСК, частота развития тромбозов стентов может быть существенно снижена [1; 13; 15]. Показания для стентирования коронарных артерий определены ACC/AHA/SCAI – 2005 г. (ESC Guidelines., 2005).

Послеоперационная реабилитация, как и курортное лечение пациентов с ИБС является необходимым условием качественной их социализации, улучшения качества и продолжительности жизни, достаточной физической активности и достижения психического комфорта [2; 6; 8].

Результаты исследования

В кардиологическое отделение пациенты поступили через 6–11 суток после сосудистого вмешательства в кардиохирургических стационарах СПб.

За время стационарного лечения всем больным выполнено общеклиническое исследование, согласно стандартам обследования пациентов с ИБС. Формализованная история болезни, включала в себя пол, возраст, площадь ИМ, локализацию инфаркта миокарда, массу тела, длительность ИБС, количественный анализ ЭКГ и ЭхоКГ, лабораторные данные, прием лекарственных препаратов, клинические симптомы при поступлении в стационар и их динамику в течение госпитализации. При анализе общего состояния и самочувствия пациентов, с учетом личностно-эмоциональных особенностей (Кувшинова Н.Ю., 2010), мы использовали критерии и оценки состояния от 1 до 5 по шкалам опросника качества жизни (WHOQOL-BREF) [4; 6], оценки уровня реактивной тревожности Ч.Д. Спилбергера [3] и опросника депрессивности А. Бека (BDI – Beck Depression Inventory) [2].

Средний возраст пациентов в 1-й группе (33 мужчины) составил $58,2 \pm 11,3$ лет, во 2-й группе (27 женщин) – $62,7 \pm 10,9$ лет.

В данное исследование включены пациенты сопоставимых возрастов и длительности заболевания.

Существенных различий в функциональных показателях сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах обнаружено не было.

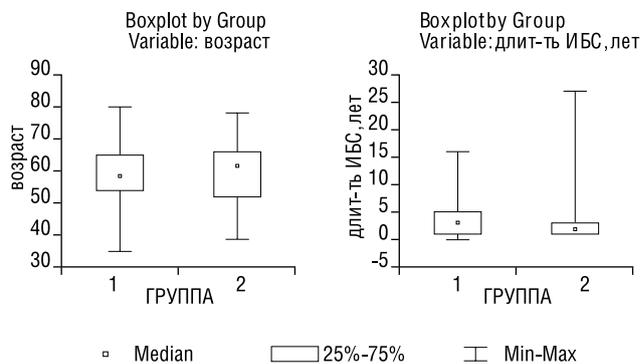


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и длительности ИБС

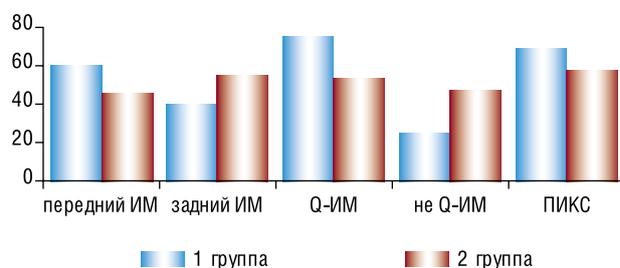


Рис. 2. Распределение инфарктов миокарда по локализации, глубине и наличию его в анамнезе по группам в %

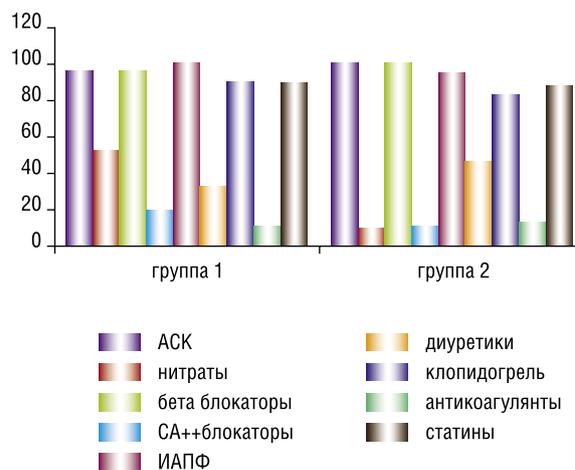


Рис. 3. Медикаментозная терапия в группах

Пациенты обеих групп получали вполне стандартизованную и сопоставимую медикаментозную терапию.

Комплекс реабилитационных мероприятий в кардиологическом отделении после перевода из кардиохирургического стационара включал помимо медикаментозной терапии физиотерапевтическое лечение, лечебную физкультуру, акватерапию, кинезотерапию, массаж, занятия в бассейне, психологическую диагностику и (при необходимости) коррекцию эмоциональных расстройств.

При опросе пациентов по шаблону опросника WHOQOL не выявлено достоверных различий в оценке

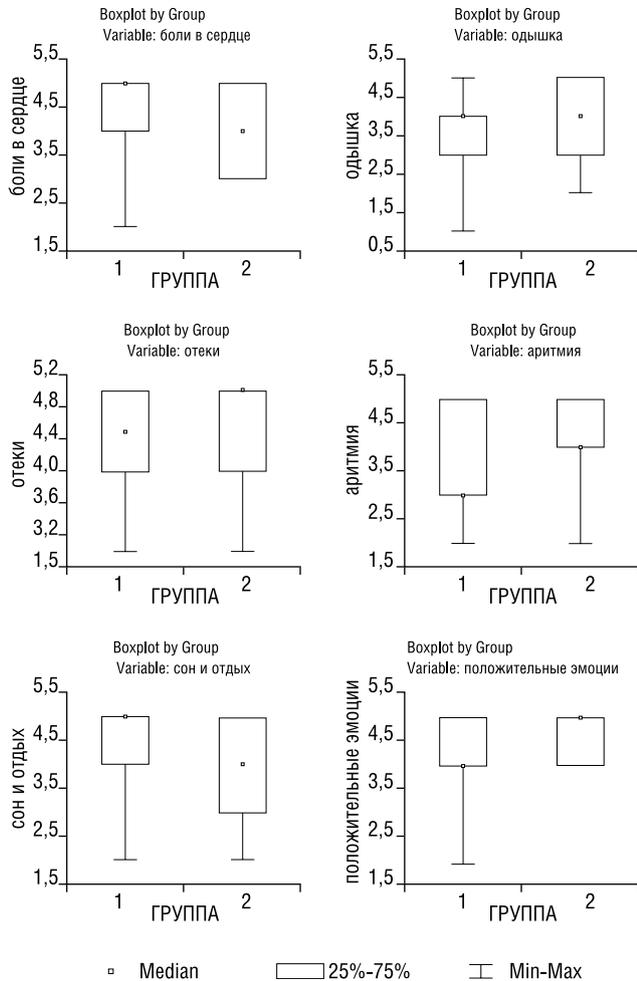


Рис. 4. Субъективная оценка состояния пациентов (качество жизни)

качества жизни респондентов. Большинство ответов пациентов обеих групп имеет положительную составляющую.

Баллы по шкале ординат: 1- Очень неудовлетворен (очень часто). 2- Не удовлетворен (часто). 3- Ни то, ни другое. 4- Удовлетворен (редко). 5- Очень удовлетворен (очень редко).

(Медиана и межквартильный размах Ме [Q25; Q75]).

Проведена психологическая диагностика эмоциональной сферы у пациентов в группах.

Выявлены достоверные различия в уровнях реактивной тревожности и депрессии в группах перед началом восстановительного лечения и в конце. Реактивная тревожность определялась по формуле: $P - O + 50$ (где P – прямые вопросы, O – обратные), при этом 20–30 баллов оценивались, как низкий уровень, 31–45 баллов, как средний и > 46 баллов, как высокий.

Уровень реактивной тревожности составил: 1-я группа – $42,1 \pm 5,4$ в начале госпитализации и $17,2 \pm 3,7$ в конце, 2-я группа – $36,7 \pm 4,1$ и $12,4 \pm 4,2$, соответственно ($p < 0,05$ для обеих групп).

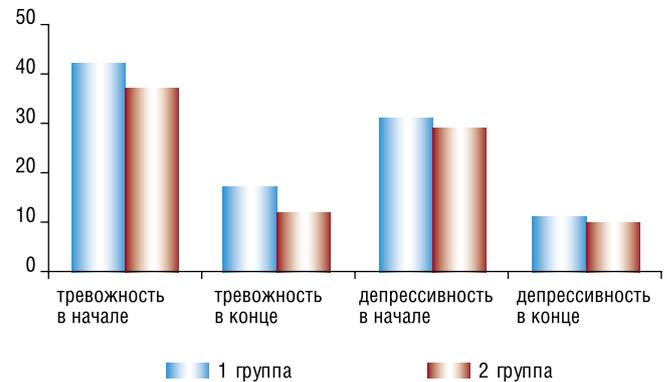


Рис. 5.

Опросник депрессивности А. Бека включал 21 вопрос с ответами в баллах от 0 до 3, при этом отсутствие депрессии констатировали при наличии 9 и менее баллов, слабо выраженные проявления депрессии при 10–18 баллах, умеренно выраженное депрессивное состояние при 19–29 баллах, клинически выраженную депрессию при 30–63 баллах.

Уровень депрессивности составил: 1-я группа – $30,9 \pm 6,5$ в начале госпитализации и $11,2 \pm 4,7$ в конце, 2-я группа – $29,1 \pm 6,2$ и $9,6 \pm 6,4$ соответственно ($p < 0,05$ для обеих групп).

Выводы

1. Исследование показало эффективность лечения ИМ методами ранней реваскуляризации, улучшение качества жизни пациентов, имевших ИБС в анамнезе за счет уменьшения симптомов сердечной недостаточности, болевых и аритмических эпизодов.
2. Отмечается отчетливая редукция соматопсихических проявлений за время прохождения курса восстановительного лечения. Выявлено достоверное снижение уровней реактивной тревожности и депрессии пациентов.
3. Большинство обследованных в группах положительно оценивают изменения качества жизни после проведенного хирургического и восстановительного лечения.
4. У женщин, по сравнению с мужчинами определялись более высокие (статистически не значимые) оценки уровня качества жизни, более отчетливая динамика снижения уровня реактивной тревожности и депрессивности в результате восстановительного лечения.
5. Отмечается общая эффективность восстановительного лечения, включающего медикаментозную терапию, физиотерапевтическое воздействие, лечебно-физкультурные мероприятия, психологическую адаптацию пациентов к постинфарктному состоянию.
6. Существенных различий в функциональных показателях сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах обнаружено не было, что, вероятно, свидетельствует об универсальности методик лечения данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия, Л.А., Бершвили, И.И., Сигаев, И.Ю., и др., Результаты ТМЛР, выполненной в качестве повторного вмешательства у больных ИБС с возвратом стенокардии. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 3. – Приложение. – С. 41. [Bokeriya, L.A., Berishvili, I.I., Sigaev, I.YU., i dr., Rezul'taty TMLR, vpolnennoj v kachestve povtornogo vmeshatel'stva u bol'nyh IBS s vozvratom stenokardii. Byulleten' NC SSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. // Byulleten' NC SSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. – 2007. – Т. 8, № 3. – Prilozhenie. – S. 41].
2. Вассерман, Л.И., Трифонова, Е.А., Щелкова, О.Ю. Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике: научно-практическое руководство. – СПб.: Речь, – 2011. – 271 с. [Vasserman, L.I., Trifonova, E.A., SHChelkova, O.YU. Psihologicheskaya diagnostika i korrekciya v somaticheskoy klinike: nauchno-prakticheskoe rukovodstvo. – SPb.: Rech', – 2011. – 271 s].
3. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин) / Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. Дерманова И.Б. – СПб., – 2002. – С. 124–126. [Issledovanie trevozhnosti (CH.D. Spilberger, adaptaciya YU.L. Hanin) / Diagnostika emocional'no-nravstvennogo razvitiya. Red. i sost. Dermanova I.B. – SPb., – 2002. – S. 124–126].
4. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) / Murphy B., Herrman G., Pinzone T., Evert H. – ВОЗ. – 2000. [Kratkij oprosnik VOZ dlya ocenki kachestva zhizni (WHOQOL-BREF) / Murphy B., Herrman G., Pinzone T., Evert H. – VOZ. – 2000].
5. Крыжановский В.А. Тромболитиз при инфаркте миокарда // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 6. – С. 67–79. [Kryzhanovskij V.A. Trombolizis pri infarkte miokarda // Kardiologiya. – 2001. – Т. 41, № 6. – S. 67–79].
6. Кувшинова, Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца во взаимосвязи с эмоционально-личностными характеристиками // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, – Т. 12, № 3(2). – 2010. [Kuvshinova, N.YU. Ocenka kachestva zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca vo vzaimosvyazi s emocional'no-lichnostnymi harakteristikami // Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk, – Т. 12, № 3(2). – 2010].
7. Сыркин, А.Л. Инфаркт Миокарда // М., Изд.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 464 с. [Syrkin, A.L. Infarkt Miokarda // M., Izd.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo. – 2006. – 464 s].
8. Шалыгин, Л.Д. Сезонная реабилитация кардиологических больных на курорте / Под ред. Ю.Л. Шевченко; Нац. Мед.-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Ин-т усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М.; 2011. – 247 с. [SHalygin, L.D. Sezonnaya reabilitaciya kardiologicheskikh bol'nyh na kurorte / Pod red. YU.L. Shevchenko; Nac. Med.-hirurgicheskij centr im. N. I. Pirogova, In-t usovershenstvovaniya vrachej NMHC im. N.I. Pirogova. – M.; 2011. – 247 s].
9. Шевченко, Ю.Л., Попов, Л.В., Батрашов, В., Вахромеева, М.Н., Борщев, Г.Г. Трудности выбора объема реваскуляризации при лечении ишемической болезни сердца у пациента с высоким риском // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 134–136. [Shevchenko, YU.L., Popov, L.V., Batrashov, V., Vahromeeva, M.N., Borshchev, G.G. Trudnosti vybora ob'ema revaskulyarizacii pri lechenii ishemicheskoy bolezni serdca u pacientsa s vysokim riskom // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. – 2015. – Т. 10, № 4. – S. 134–136].
10. Шляхто, Е.В. Актуальные проблемы кардиологической помощи в Санкт-Петербурге // Е.В. Шляхто, И.А. Шевченко, Б.Б. Бондаренко // новые С.-Петерб. Врач. Ведомости. – 2001. – № 4. – С. 8–10. [SHlyahoto, E.V. Aktual'nye problemy kardiologicheskoy pomoshchi v Sankt-Peterburge // E.V. SHlyahoto, I.A. Shevchenko, B.B. Bondarenko // novye S.-Peterb. Vrach. Vedomosti. – 2001. – № 4. – S. 8–10].
11. Яковлев, В.В. Факторы риска и особенности течения повторного инфаркта миокарда у мужчин различного возраста // Автореф. дисс. док. мед. наук. – СПб. – 2011. [Yakovlev, V.V. Faktory riska i osobennosti techeniya povtornogo infarkta miokarda u muzhchin razlichnogo vozrasta // Avtoref. diss. dok. med. nauk. – SPb. – 2011].
12. Gersh, D.J., Fintman, E.M. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI does time matter? // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 761–763.
13. Gurbel, P.A., DiChiara, J., Tantry, U.S. Antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: duration, resistance, alternatives, and management of surgical patients // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100(8B). – P. 18M–25M.
14. Hochman, J.S., Lamas, G.A., Buller, et al. for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2395–2407.
15. Moreno, R., Fernandez, C., Hernandez, R. Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 954–959.
16. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines. Guidelines for percutaneous coronary interventions // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 804–847.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Хоманов К.Э.¹, Гаврилов Э.Л.², Короткова А.В.³, Шевченко Е.А.*²

¹ ООО «Медицинские информационные решения», Москва

² Фонд независимого мониторинга медицинских услуг и охраны здоровья человека «Здоровье», Москва

³ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

УДК: 312.6.003.12:659.2

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.64.37.021

Резюме. Цель. Оценить основные критерии справочно-информационного медицинского приложения.

Методы. Для достижения поставленной цели нами было опрошено 7635 врачей терапевтических специальностей. В ходе анкетирования учитывались основные требования, предъявляемые к современным приложениям. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием открытых версий программы Exell и Statistica-6.

Результаты. Таким образом, оценивая, предложенный нами продукт, необходимо отметить, что приложение выполнено в современном стиле, имеет логичную структуру содержания, выполняет основные требования справочно-информационного ресурса, а также имеет основные инструменты, необходимые в повседневной профессиональной деятельности врача. С точки зрения эргономики можно отметить: интерфейс приложений простой и понятный, не перегруженный лишним функционалом и информацией, тексты небольшого объема, простые и понятные.

Вывод. Исходя из данных опроса, можно свидетельствовать о соответствии, предложенного нами продукта основным критериям оценки современных приложений.

Ключевые слова: справочно-информационное приложение, критерии оценки, функциональные возможности, графика, дизайн.

В современном мире мобильные устройства являются неотъемлемым атрибутом человека. Первоначально мобильные приложения в значительной мере были связаны с развлечениями (прослушивание, просмотр, игры). В настоящее время многообразие мобильных приложений можно разделить на три вида: web-приложения (не требуют установки на устройство пользователя и работают в его браузере), нативные приложения (требуют установки на устройство пользователя) и гибридные приложения, соединяющие черты первых двух (также загружаются на устройство пользователя, требуют доступа в Интернет для работы) [1; 3].

По назначению среди мобильных приложений существует множество видов, включаемых в группы. На сегодняшний день мобильные технологии внедряются во многие отрасли, в том числе и профессиональную деятельность ряда учреждений. Не исключением стала и медицина, в результате чего появилось множество медицинских приложений, содержащих различные инструменты и ин-

THE MAIN CRITERIA FOR EVALUATION OF REFERENCE AND INFORMATION APPLICATIONS IN HEALTH CARE

Khomanov K.E.¹, Gavrilov E.L.², Korotkova A.V.³, Shevchenko E.A.*²

¹ LLC Medical Information Solutions, Moscow, Russian Federation.

² Foundation for independent monitoring of medical services and human health «Health», Moscow, Russian Federation

³ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. Target. To evaluate the main criteria of the reference medical information application.

Methods. To achieve this goal, we interviewed 7,635 physicians of therapeutic specialties. During the survey, the main requirements for modern applications were taken into account. Statistical processing of the obtained data was carried out using open versions of the program Exell and Statistica-6.

Results. Thus, evaluating the product we proposed, it should be noted that the application is made in a modern style, has a logical content structure, fulfills the basic requirements of the reference and information resource, and also has the basic tools necessary in the daily professional activities of the doctor. From the point of view of ergonomics it can be noted: the application interface is simple and understandable, not loaded with extra functionality and information, texts of a small amount, simple and understandable.

Conclusion. Based on the survey data, one can testify to the conformity of the proposed product with the main criteria for evaluating current applications.

Keywords: reference and information application, evaluation criteria, functionality, graphics, design.

формационные ресурсы [2; 4]. В то же время необходимы определенные критерии оценки, отражающие не только информационную и функциональную составляющую, но и базисные характеристики программного продукта, что является весьма важной составляющей комфортной работы пользователя. Таким образом, целью нашего исследования явился выбор и оценка основных критериев справочно-информационного приложения [5], используемого в здравоохранении. Для достижения поставленной цели нами было опрошено 7635 врачей терапевтических специальностей. В ходе анкетирования учитывались основные требования, предъявляемые к современным приложениям. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием открытых версий программы Exell и Statistica-6. В ходе оценки предложенного нами мобильного приложения нами были использованы следующие критерии (Табл. 1).

Рассмотрим подхарактеристику «простота использования». Когда пользователи непосредственно манипу-

* e-mail: shevchenkomma@gmail.com

Табл. 1. Используемые критерии оценки мобильного приложения

Основные критерии	Простота Понятность Содержание Корректность функционирования
Структура и навигация	Логика содержания Наличие пустых страниц
Функциональные возможности	
Удобство использования	
Эстетичность пользовательского интерфейса	Дизайн Графика

лируют экранными объектами вместо использования отдельных элементов управления, то они больше вовлечены в выполнение задачи и лучше понимают результаты своих действий. Использование касательных жестов дает пользователям еще большее чувство контроля видимых на экране объектов, так как они способны до них дотронуться без посредников, например, таких как компьютерная мышь.

При оценке простоты использования мобильного приложения, большинство врачей положительно оценили данный критерий. В частности, 6028 врачей (79,9%) оценили простоту использования как отлично, 1288 врачей (16,9%) – как хорошо. При этом лишь 289 специалистов (3,8%) удовлетворительно оценили простоту использования приложения, 30 (0,4%) – неудовлетворительно. Оценивая понятность приложения для пользователя 5064 (76,8%) врачей, оценили данный критерий как отлично, 1511 (19,8%) – как хорошо, 260 (3,5%) – как удовлетворительно. В ходе оценки содержания приложения 4924 (64,5%) врачей, оценили данный критерий как отлично, 2316 (30,3%) – как хорошо, 364 (4,8%) – как удовлетворительно, 31 (0,4%) – как неудовлетворительно. Корректность функционирования приложения большинством врачей (7217 (94,5%)) была оценена наивысшей предложенной оценкой. При этом, 311 врачей (4,1%) оценили данный показатель – «хорошо», 102 (1,3%) – «удовлетворительно», 5 (0,1%) – «неудовлетворительно» (Табл. 2).

При оценке логики содержания мобильного приложения, большинство врачей положительно оценили данный критерий. В частности, 6561 врач (85,9%) оценили простоту использования как отлично, 993 врача (13,1%) – как хорошо. При этом лишь 72 специалиста (0,9%) удовлетворительно оценили простоту использования приложения, 9 (0,1%) – неудовлетворительно (Табл. 3).

Оценивая функциональные возможности приложения 4358 (57,1%) врачей, оценили данный критерий как отлично, 2795 (36,6%) – как хорошо, 356 (4,7%) – как удовлетворительно, 126 (1,6%) – как неудовлетворительно. При оценке удобства использования мобильного приложения, большинство врачей положительно оценили данный критерий. В частности, 6231 врач (81,6%) оценили удобство использования как отлично, 1400 врачей (18,3%) – как хорошо. При этом лишь 4 специалиста

Табл. 2. Оценка основных критериев мобильного приложения

Критерий	Оценка	отлично	хорошо	удовлетворительно	неудовлетворительно
Простота	6028 (78,9%)	1288 (16,9%)	289 (3,8%)	30 (0,4%)	
Понятность	5864 (76,8%)	1511 (19,8%)	260 (3,5%)		
Содержание	4924 (64,5%)	2316 (30,3%)	364 (4,8%)	31 (0,4%)	
Корректность функционирования	7217 (94,5%)	311 (4,1%)	102 (1,3%)	5 (0,1%)	

Табл. 3. Оценка структуры и навигации мобильного приложения

Критерий	Оценка	отлично	хорошо	удовлетворительно	неудовлетворительно
Логика содержания	6561 (85,9%)	993 (13,1%)	72 (0,9%)	9 (0,1%)	
Наличие пустых страниц	7635 (100%)				

Табл. 4. Оценка функциональных возможностей и удобства использования мобильного приложения

Критерий	Оценка	отлично	хорошо	удовлетворительно	неудовлетворительно
Функциональные возможности	4358 (57,1%)	2795 (36,6%)	356 (4,7%)	126 (1,6%)	
Удобство использования	6231 (81,6%)	1400 (18,3%)	4 (0,1%)		

(0,1%) удовлетворительно оценили удобство использования приложения (Табл. 4).

Рассмотрим подхарактеристику «эстетичность пользовательского интерфейса», которая в большой степени определяется для мобильных приложений эстетической целостностью. Эстетическая целостность – это не то, что подразумевается под красотой приложения. Это, скорее, степень того, насколько хорошо внешний вид мобильного приложения интегрируется с его функциональностью. Например, приложения, выполняющие производственные задачи, как правило, обладают едва заметными декоративными элементами, оставленными на незаметных позициях, при этом концентрируя внимание на задаче посредством стандартных элементов управления и режимов работы. Такое приложение дает пользователю четкое и унифицированное представление о своем назначении. С другой стороны, если приложение выполняет производственные задачи в интерфейсе, который выглядит причудливым или несерьезным, то пользователи могут не понять, как интерпретировать эти противоречивые знаки.

В ходе исследования дизайна приложения 3564 (46,7%) врачей оценили данный критерий как отлично, 4041 (52,9%) – как хорошо, 16 (0,2%) – как удовлетворительно, 14 (0,2%) – как неудовлетворительно. В результате оценки графики мобильного приложения, данный критерий был оценен положительно всеми ис-

Табл. 5. Оценка эстетичности пользовательского интерфейса

Критерий \ Оценка	отлично	хорошо	удовлетворительно	неудовлетворительно
Дизайн	3564 (46,7%)	4041 (52,9%)	16 (0,2%)	14 (0,2%)
Графика	6991 (91,6%)	644 (8,4%)	–	–

следуемыми. В частности, 62991 врачей (91,6%) оценили удобство использования как отлично, 644 врача (8,4%) – как хорошо (Табл. 5).

Заключение

На основе проведённого анализа можно полагать, что предложенное нами приложение, в целом, соответствует основным критериям оценки. Данное приложение выполнено в современном стиле, имеет логичную структуру содержания, выполняет основные требования справочно-информационного ресурса, а также имеет основные инструменты, необходимые в повседневной профессиональной деятельности врача. С точки зрения эргономики можно отметить: интерфейс приложений простой и понятный, не перегруженный лишним функционалом и информацией, тексты небольшого объема, простые и понятные.

Вывод

Исходя из данных опроса, можно свидетельствовать о соответствии, предложенного нами продукта основным критериям оценки современных приложений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бабалян, А.В. Гигиеническая оценка смартфона как нового стандарта мобильного телефона / Бабалян А.В., Вторникова Н.И. // Метеорологический вестник. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 25–29. [Babalyan, A.V. Gigenicheskaya ocenka smartfona kak novogo standarta mobil'nogo telefona / Babalyan A.V., Vtornikova N.I. // Meteorologicheskij vestnik. – 2017. – T. 9, № 2. – S. 25–29].
2. Бондаренко, А.С. Мобильные приложения для медицины / А.С. Бондаренко // International Scientific Journal. – 2016. – № 6. – С. 66–69. [Bondarenko, A.S. Mobil'nye prilozheniya dlya mediciny / A.S. Bondarenko // International Scientific Journal. – 2016. – № 6. – S. 66–69].
3. Alotaibi, N.M. Impact of Smartphone Applications on Timing of Endovascular Therapy for Ischemic Stroke: A Preliminary Study / N.M. Alotaibi [et al.]. // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 17. – P. 339–346.
4. Baldwin, J.L. Patient portals and health apps: Pitfalls, promises, and what one might learn from the other / J.L. Baldwin [et al.]. // Healthc (Amst). – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 81–85.
5. www.medsolutions.ru/apps/spravochnik-vracha#libraries.

СТИМУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА ЭНДОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г.*

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 612.181:575.113.1:57.017-64
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022

Резюме. Цель обзора литературы – анализ влияния различных эндогенных факторов роста на стимуляцию ангиогенеза. Рассмотрены вопросы регулирования процесса неоваскулогенеза в организме. Подобно рассмотрены: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF α), фактор роста гепатоцитов (HGF), урокиназа. Подчеркнута роль витаминов в неоваскулогенезе. Приведены исследования по применению факторов стимуляции ангиогенеза в клинической практике – «терапевтический ангиогенез».

Ключевые слова: ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF α), фактор роста гепатоцитов (HGF), урокиназа, терапевтический ангиогенез.

Организм человека – уникальная биологическая система, способная к самовосстановлению и самоизлечению. Многие физиологические процессы, основа которых была заложена в процессе эмбриогенеза, способны к повторному включению, обеспечивая выживание организма в изменившихся условиях жизни. Одним из процессов, с которым встречается каждое живое существо на планете – является ишемия. Процессы ишемии возникают в результате различных воздействий на организм: внешних (пребывание в среде с низким парциальным давлением кислорода и пр.), внутренних (сдавление органов и тканей в результате развития опухолей и пр.), патологических явлений внутри сосудов организма (развитие атеросклероза, тромбоза и пр.). Последняя причина наиболее актуальна, ввиду её распространённости и сложности лечения. Дефицит кровообращения становится причиной нарушения метаболизма, а также приводит к нарушению функционирования определённых органов. Изменения, которые развиваются в тканях в условиях ишемии, могут приводить к внутриклеточным повреждениям при кратковременной и поверхностной ишемии или глубоким деструктивным процессам с исходом в инфаркт органа. Если ишемия носит длительный характер, в ткани начинается атрофия, а постоянная гипоксия активирует клетки соединительной ткани – фибробласты, которые начинают активно образовывать коллаген. Следствием длительной ишемии становится склероз.

Комплекс патоморфологических и патофизиологических изменений, происходящий в тканях бассейна повреждённого сосуда, включает целый ряд последо-

STIMULATION OF ANGIOGENESIS WITH ENDOGENIC GROWTH FACTORS

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G.*

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The aim of the literature review was to analyze the effect of various endogenous growth factors on the stimulation of angiogenesis. The problems of regulation of neovasculogenesis processes in the body are considered. Similarly, the following growth factors are considered: vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF α), hepatocyte growth factor (HGF), urokinase. The topic of the role of vitamins in neoangiogenesis is touched upon. In conclusion, studies are considered that address the use of angiogenesis stimulation factors in clinical practice –therapeutic angiogenesis.

Keywords: angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF α), hepatocyte growth factor (HGF), urokinase, therapeutic angiogenesis.

вательных состояний: тканевую гипоксию, ишемический некроз, в ряде случаев – воспаление, развитие грануляционной ткани и фиброз. Клиническое значение острой или хронической ишемии напрямую связано с топографо-анатомической локализацией зоны ишемии и функциональной активностью тканей, попавших в условия нарушенной макро- и микроциркуляции. При хронической ишемии длительно текущий функциональный, а затем и морфологический урон тканям и органом приводит к развёртыванию клинической картины тех или иных заболеваний, нуждающихся в лечении. Чаще всего причинами хронической ишемии выступает атеросклероз известных локализаций – коронарных сосудов, сосудов головного мозга, нижних конечностей, мезентериальных сосудов и др.

Пытаясь компенсировать недостаток кислорода и питательных веществ, организм предпринимает различные меры: уменьшение работы органа (снижение функциональной нагрузки), артериальная вазоконстрикция, направленная на увеличение скорости кровотока в ишемизированной ткани, включение сети коллатерального кровоснабжения. Это может компенсировать патологические процессы на довольно длительный срок. Однако со временем наступает стадия декомпенсации, когда собственные физиологические процессы не могут справиться с дальнейшим прогрессированием возникающих изменений. В этот момент включаются резервные компенсаторные процессы, одним из которых является неоваскулогенез. Стимулируя развитие новых сосудов в месте ишемии, организм компенсирует недостаток кислорода

* e-mail: glebcenter@mail.ru

и питательных веществ в органе или его части. Данный процесс носит название неоваскуляризации (НВ).

Процесс ангиогенеза

В 1787 британский хирург D. Hunter впервые описал ангиогенез [43]. Это комплексный процесс, включающий четыре стадии: протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и межклеточного матрикса, миграция и прикрепление эндотелиальных клеток, их пролиферация и, наконец, формирование тубулярных структур [5].

Начальный этап – включение ангиогенеза. Недостаточное кровоснабжение ведёт к гипоксии вследствие уменьшения диффузии кислорода. Гипоксия – главный стимул ангиогенеза. Происходит активация метаболических путей, регулируемых такими белками, как индуцируемый гипоксией фактор 1, что ведёт к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, включая VEGF и факторы роста фибробластов. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное. Этот момент называется «включением ангиогенеза». После него, происходит разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, главным образом, в результате повышения активности матриксных металлопротеиназ. Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство, где они начинают размножаться. Затем клетки организуются в трубочки с просветом, образуя новую капиллярную сеть. По ходу этого процесса привлекаются перициты, которые прикрепляются к новым сосудам и стабилизируют их. До этой точки созревания целостность и выживание эндотелиальных клеток зависят от VEGF [55].

Ангиогенез – процесс регулируемый, и в организме человека регуляция осуществляется группой ангиогенных и антиангиогенных факторов, обеспечивающих формирование новых сосудов. Логическим завершением процесса ангиогенеза можно считать ангиогенез. В противоположность ангиогенезу, ангиогенез является процессом развития *de novo* коллатеральных кондуитов с формированием сосудов, способных значительно увеличивать кровоток [20; 36].

Таким образом, ангиогенез индуцируется тогда, когда метаболические потребности превышают перфузионную способность существующих сосудов. По-видимому, механизм этого адаптивного ответа в том, что относительный недостаток кислорода приводит к повышению ангиогенных стимулов. Паракринный механизм влияния заключается в действии на рост сосудов в тканях с низким уровнем перфузии. Существует ряд клеток, способных повышать уровень VEGF *in vitro* во время гипоксии, к которым относятся фибробласты, миоциты гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, пигментный эпителий сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки, а также некоторые опухолевые клетки.

Таким образом, ангиогенез индуцируется тогда, когда метаболические потребности превышают перфузионную способность существующих сосудов.

Молекулярные механизмы, регулирующие НВ, контролируются многочисленными про- и антиангиогенными растворимыми полипептидами, такими как сосудистый эндотелиальный фактор роста – vascular endothelial growth factor (VEGF), ангиопоэтины, фактор роста фибробластов – fibroblast growth factor (FGF), тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста-Р (TGFP), фактор некроза опухоли-а (TNF-а), колониестимулирующие факторы, такие как G-CSF и GM-CSF, СХС хемокины и др., активирующие или подавляющие процессы НВ [8]. К тому же, некоторые мембрансвязанные белки играют огромную роль в НВ (интегрины, кадгеринины, синдеканы, эфринины). Механические стимулы также могут обладать про- и антиангиогенными эффектами [30; 60].

Рассмотрим отдельно полипептиды, влияющие на процессы неангиогенеза.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

VEGF первоначально был открыт как неопознанный опухолевый фактор, повышающий сосудистую проницаемость. Однако впоследствии был определён как белок, усиливающий пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов.

Учитывая, что VEGF – это стрессиндуцированный белок, его регуляция сравнивается с другими кислород- и глюкозрегулируемыми белками, поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода. Для того чтобы кислород и питательные вещества поступали в достаточном количестве, каждая клетка макроорганизма должна быть близко расположена к капилляру. В 1989 г. несколько независимых групп учёных получили данные в пользу индукции VEGF гипоксией и гипогликемией. По данным ряда авторов VEGF функционирует в динамическом сочетании с цитокинами, их растворимыми рецепторами и антагонистами, протеолитическими ферментами, регулирующими их освобождение из внеклеточного матрикса [5].

Фактор роста эндотелия сосудов (или фактор проницаемости сосудов) является основным регулятором ангиогенеза. Его важнейшая роль подтверждается тем, что мыши, имеющие всего один аллель нормального VEGF-A, погибают внутриутробно. В большинстве опухолей человека концентрация VEGF повышается, что сопровождается усилением инвазивности, склонностью к рецидивам и худшим прогнозом [55].

VEGF экспрессируется эндотелиальными клетками, макрофагами, тромбоцитами, обладает выраженной митогенной активностью по отношению к эндотелиоцитам, но лишён данного свойства для других видов клеток. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией. Сосудистый фактор индуцирует реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, собираться

в трубки и формировать связанную сеть, выживать и усиливать свою проницаемость.

По-видимому, механизм этого адаптивного ответа в том, что относительный недостаток кислорода приводит к повышению ангиогенных стимулов. Паракринный механизм влияния заключается в действии на рост сосудов в тканях с низким уровнем перфузии. Существует ряд клеток, способных повышать уровень VEGF *in vitro* во время гипоксии, к которым относятся фибробласты, миоциты гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, пигментный эпителий сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки, а также некоторые опухолевые клетки.

VEGF индуцируется гипоксией в большинстве, если не во всех клетках *in vitro*. Эксперименты, проведённые в клеточных монослоях, показали, что VEGF может быть независимо индуцирован гипоксией или гипогликемией. Интересен факт, что не происходит индукции VEGF в культивируемых клетках глиомы, лишённых и кислорода, и глюкозы. Повышение экспрессии VEGF требует синтеза белка, который не может идти при двойном стрессе. Способность реагировать на гипоксию и гипогликемию даёт преимущество в ситуации, когда существует дефицит только одного из метаболитов. Неясно, однако, проходят ли эти два ответа через два разных пути, или они вырабатывают общий медиатор, действующий как проксимальный индуктор VEGF. Исследования разных метаболитов, накапливаемых во время гипоксии и гипогликемии по отношению к их способности непосредственно индуцировать VEGF, не дали убедительных результатов. Показано, что VEGF индуцируется аденозином, а также ионами кобальта. Это свидетельствует о том, что белок гема может быть вовлечён в этот процесс.

Снижение уровня VEGF обуславливает апоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета и регрессии сосудов. VEGF стимулирует миграцию эндотелиальных клеток путем усиления подвижности и увеличения экспрессии матричных металлопротеиназ и плазминогенных активаторов. Сосудистый фактор роста обеспечивает выход из сосудов плазменных белков (фибронектин, фибриноген, факторы коагуляции) и активирует экспрессию тканевого фактора (клеточный инициатор коагуляции крови), что ведёт к формированию зацепок для мигрирующих эндотелиальных, гладкомышечных и воспалительных клеток. Кроме того, VEGF может влиять на ангиогенез путем рекрутирования лейкоцитов (продуцирующих ангиогенные факторы) посредством стимуляции экспрессии адгезирующих рецепторов лейкоцитов. VEGF играет существенную роль в формировании просвета капилляров. VEGF121 и VEGF165 увеличивают, тогда как VEGF189 снижает диаметр просвета. Разные физиологические функции VEGF зависят от определенных уровней VEGF [11; 14; 25]

Предполагается, что экстравазальный фибриноген и другие белки плазмы приводят к образованию фибринового геля, выполняющего роль субстрата эндотелиального и других ростовых факторов. VEGF осуществляет

свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, каждый из которых обладает тирозинкиназной активностью: VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, соответствующие различным изоформам пептида.

Фактор роста фибробластов (FGF)

Кроме VEGF в процессе ангиогенеза принимают участие другие факторы роста, одним из них является фактор fibroblast growth factor (FGF – фактор роста фибробластов). Идентифицировано более 20 структурно родственных членов семейства FGF. Они осуществляют свою ангиогенную активность путем взаимодействия с различными поверхностными рецепторами эндотелиальных клеток. Фактор роста фибробластов (в отличие от VEGF) специфичен не только для эндотелиальных клеток, его рецепторы обнаружены на многих других клетках, включая фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов. FGF (также, как и VEGF) стимулирует многие функции эндотелиоцитов, такие как пролиферация, миграция, внеклеточная протеолитическая активность и трубчочкообразование. Выделяют два типа рецепторов для FGF: рецепторы высокой (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4) и низкой аффинности, находящиеся на плазматической мембране.

В наибольшей степени исследованы два представителя этого – aFGF (кислый или FGF-1) и bFGF (щелочной или FGF-2) [10; 23]. Факторы роста фибробластов связываются со своими высоко аффинными рецепторами на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток [27]. Наряду с митогенным действием, представители семейства FGF стимулируют продукцию эндотелием различных протеаз, в том числе активаторов плазминогена и коллагеназы, способных к ферментативному расщеплению внеклеточного матрикса. bFGF также способен улучшать микроциркуляцию в ишемизированных зонах [40]. Как и VEGF, bFGF стимулирует вазодилатацию, и его системное введение способно приводить к значительной гипотензивной реакции [57]. Сосуды в ишемизированной ткани особенно чувствительны к сосудорасширяющему действию факторов роста. После восстановления кровотока нормализуется как чувствительность микрососудов к вазодилатирующему действию ростовых факторов, так и экспрессия рецепторов факторов роста. Ишемия приводит к усилению экспрессии FGF и его рецепторов [6], параллельно со стимуляцией роста эндотелиальных клеток. У больных с хронической ишемией уровень bFGF в сыворотке крови значительно ниже, чем у больных с острой ишемией [51], однако подобные различия достоверно не отражаются на прогнозе больных. Эти данные свидетельствуют о том, что хотя bFGF в эксперименте увеличивал коллатеральную циркуляцию, улучшал функцию и перфузию ткани, изменения в уровне эндогенного bFGF у больных с острой ишемией не оказывали протективного действия [26; 54].

Трансформирующий фактор роста (TGF β)

TGF β был впервые выделен более 20 лет назад из культуры клеток саркомы по его способности стиму-

лируют способность эпидермального фактора роста вызывать трансформацию и пролиферацию не-неопластических (non-neoplastic) фибробластов [31; 44]. В настоящее время известно более 30 структурно сходных представителей семейства TGF β , включая TGF β 1. Эти цитокины были разделены на подгруппы согласно сходству последовательности и специфической направленности сигнальных систем, в семействах TGF β 1 [47]. TGF β связан с широким спектром биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз. TGF β играет роль в патофизиологии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ответ на гемодинамическую перегрузку [45] и ишемию миокарда [24] кардиомиоциты синтезируют и секретируют TGF β 1. Действие TGF β опосредовано взаимодействием рецепторов I и II типов, стимулированным лигандами [19].

Фактор роста гепатоцитов (HGF)

Фактор роста гепатоцитов (HGF) исходно считался специфическим для гепатоцитов фактором роста, однако сейчас известно, что он является фактором роста с большим количеством функций и его рецептор c-met присутствует не только на эпителиальных клетках, но и на кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках и гематопоетических клетках [35]. Основными функциями HGF является стимуляция митогенеза, усиление клеточной подвижности, морфогенез и обеспечение выживания клеток [38]. Соответственно, HGF потенциально может модифицировать некоторые ключевые процессы ангиогенеза, что объясняет благоприятный эффект повышения уровня HGF у пациентов с острым коронарным синдромом [42].

HGF является мощным ангиогенным фактором, что может иметь большое значение в условиях ишемии миокарда [52]. В нескольких экспериментальных работах HGF обладал протективным эффектом при ишемии/реперфузии миокарда. Оно К. с соавт. показали повышение экспрессии HGF и его рецептора на экспериментальной модели инфаркта миокарда [39]. Это указывает на то, что активация системы HGF может быть частью защитной программы в условиях острой ишемии миокарда. Важно, что экспрессия HGF быстро возрастает при многих патологических процессах, тогда как повышение экспрессии рецептора HGF специфично для ишемии миокарда. Кроме того, Nakamura с соавт. [34; 56] обнаружили, что введение HGF крысам на модели ишемии/реперфузии приводит к значительному подавлению апоптоза в миокарде, ограничению инфарктной зоны и улучшению сердечной функции, тогда как введение антител, нейтрализующих HGF, увеличивало зону инфаркта и смертность от сердечной недостаточности. Другие исследования выявили, что HGF обладает кардиопротективным действием у пациентов с нестабильной стенокардией. Основной мишенью HGF являются сосудистые эндотелиальные клетки. В эксперименте было показано, что HGF восстанавливает вызванную ишемией эндотелиальную дисфункцию, под-

держивает эндотелий-зависимую регуляцию коронарного кровотока [58]. HGF также стимулирует пролиферацию гематопоетических клеток-предшественников. Недавние исследования продемонстрировали, что гематопоетические клетки-предшественники способствуют регенерации эндотелия после деэндоотелизации [37]. Таким образом, кроме ангиогенных эффектов, HGF способен вызывать регенерацию эндотелия, обеспечивая улучшение выживания клеток и подавляя апоптоз. Учитывая вышеизложенное, повышенный уровень HGF в сыворотке может соответствовать лучшему клиническому прогнозу у больных ИБС, благодаря комбинации его кардио- и васкулопротективных эффектов. Вероятно, мероприятия, увеличивающие уровень HGF в крови больных, могут быть благоприятными для пациентов с прогностической точки зрения [16; 49].

Урокиназа

Результаты исследований Парфёновой Е.В. и Ткачука В.А. позволяют высказать гипотезу о том, что одним из новых потенциально терапевтических генов для генной терапии, направленной на предотвращение рестеноза и стимуляцию ангиогенеза, может быть ген урокиназы [4].

Для многих про-ангиогенных факторов роста, секретируемых клетками в латентной или мембранно-связанной форме, необходим их перевод в активное состояние под действием ряда протеолитических ферментов, осуществляющих процессинг латентных форм или расщепление компонентов межклеточного матрикса, ограничивающих биологическую активность связанных с ними факторов роста. Основной каскад системы, обеспечивающий внеклеточный протеолитический процессинг, включает активатор плазминогена урокиназного типа (урокиназа), плазмин, а также металлопротеиназы. Урокиназа, превращающая плазминоген в плазмин, протеазу широкой субстратной специфичности, секретируется клетками крови и сосудов и является одним из компонентов системы фибринолиза, препятствующей образованию тромбов. Но наиболее важная функция урокиназы – обеспечение подвижности (миграции) клеток, а, следовательно, регуляция таких процессов, как рост сосудов, ранозаживление, инвазия клеток и метастазирование [50].

Урокиназа, непосредственно или через образование плазмина, осуществляет высвобождение связанных в матриксе и активацию латентных факторов роста, таких как bFGF, VEGF, HGF, инсулиновый фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и TGF β [41].

Роль урокиназы в ангиогенезе впервые была отмечена на моделях васкуляризации роговицы, а также при опухолевом ангиогенезе [59]. Помимо локализации протеолиза на клеточной поверхности связывание урокиназы с её рецептором опосредует миграцию эндотелиальных клеток и формирование капилляроподобных трубочек через механизм, независимый от её протеолитической активности, связанный с активацией внутриклеточных

сигнальных систем. Для образования капилляроподобных трубочек в фибриновом матриксе под действием ангиогенных факторов роста также необходимо присутствие урокиназы и ее связывание с рецептором [29].

Многими группами было показано, что экспрессия про-ангиогенных факторов роста (VEGF, bFGF, TGF β 3) в значительной степени находится под контролем гипоксии, в условиях которой происходит усиление их синтеза. При гипоксии также наблюдалась повышенная экспрессия рецептора урокиназы [7].

Роль витаминов в неопластическом ангиогенезе

Витамины играют большую роль во многих биохимических реакциях организма, влияя на различные клеточные функции. Выявлено влияние различных витаминов на процессы неопластического ангиогенеза, однако множество работ продемонстрировало отрицательное влияние витаминов на процессы ангиогенеза [9; 13; 28; 32; 33; 59].

Применение факторов ангиогенеза в клинической практике

Как известно, первые химически не идентифицированные факторы были выделены из злокачественных опухолей в середине XX века. Folkman J. выдвинул гипотезу о том, что прогрессирующее развитие злокачественных опухолей зависит от их васкуляризации [12]. Позднее Svet-Moldavsky G.J. и Chimishkyan K.L. (1977) высказали идею о возможности применения выделенных из опухолей факторов ангиогенеза для лечения ИБС [53]. Позднее эта методика получила общепотребимое название «терапевтический ангиогенез».

Многочисленные исследования описывают клиническое применение факторов роста для стимуляции ангиогенеза. Так, В. Shumacher с соавт. выполняли миокардиальные инъекции FGF пациентам во время проведения коронарного шунтирования. В зоне введения ангиогенных факторов роста почти в 3 раза увеличилась перфузия миокарда за счет развития микрососудистого русла [48].

F.W. Sellke с соавт. проводили введение bFGF в эпикардальную жировую ткань пациентам с миокардиальной ишемией при выполнении коронарного шунтирования. В течение 3 месяцев после проведенных операций не было получено никаких данных о токсических влияниях bFGF на печень, почки, кровь. Авторы отмечают выраженное увеличение перфузии в зоне ишемии [46]. Также опытным путем доказано, что естественная смесь факторов роста, введенная в зону ишемии, значительно более активно стимулирует ангиогенез, чем введение отдельных факторов FGF или VEGF.

Первые результаты клинического применения терапевтического ангиогенеза с использованием гена человека VEGF165 представили Л.А. Бокерия с соавт. [1]. Авторы отмечают безопасность и эффективность применения данной методики, как альтернативного способа реваскуляризации тканей при ишемии в случаях, когда применение стандартных методов реваскуляризации является невозможным.

В дальнейшем данные о применении нативных плазмид с генами VEGF для лечения пациентов с ХИНК представил А.В. Гавриленко. В контролируемом исследовании было доказано, что генно-инженерные стимуляторы ангиогенеза могут быть эффективно использованы в комплексном лечении пациентов с ХИНК, демонстрируя при этом приемлемую переносимость и безопасность. Показано, что технологии терапевтического применения факторов роста могут быть использованы как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в сочетании с реконструктивными сосудистыми операциями для улучшения отдаленных результатов последних [2; 3].

В международном исследовании VIVA тестировали внутрикоронарное введение рекомбинантных факторов роста (VEGF у 178 больных ИБС, не являющихся оптимальными кандидатами для хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации). Через 120 дней после интракоронарного введения белка сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-1) в группе, получавшей большие дозы, отмечалось уменьшение выраженности стенокардии, однако, не подтвержденное объективными данными при сравнении радиоизотопной перфузии миокарда и коронароангиографии [21].

В исследовании FIRST – FGF в различных формах вводились непосредственно в эпикард, в коронарные артерии или внутривенно пациентам с тяжёлыми формами ИБС. В ходе этих исследований, включавших небольшое количество больных и проводившихся без использования плацебо открытым методом, было показано значительное улучшение клинической симптоматики стенокардии и переносимости физической нагрузки.

Наиболее оптимистичные результаты использования факторов роста были получены в исследовании AGENT. Исследование проведено как плацебо контролируемое, группу плацебо составили 10 больных ИБС, основную группу – 60. В исследовании AGENT (Angiogenic GENE Therapy) через 12 недель после интракоронарного введения гена FGF4 в составе аденовируса с нарушенной репликацией (Ad5-FGF4), детальный анализ подгрупп выявил улучшение показателей тредмил-теста у пациентов с длительностью исходной нагрузочной пробы менее 10 минут [17; 18; 22].

Первым исследованием, продемонстрировавшим неоспоримое клиническое улучшение у пациентов с тяжёлой стенокардией, явилось широкомасштабное рандомизированное исследование генной терапии REVASC (Randomized Evaluation of VEGF for Angiogenesis in Severe Coronary disease) [15]. Сравнивались 2 группы больных: в одной проводилась инъекция интрамиокардиально в стенку левого желудочка посредством миниторакотомии гена VEGF121 в составе аденовируса с нарушенной репликацией (Ad-VEGF121), в другой продолжалась оптимальная медикаментозная терапия. Значительное улучшение по данным тредмил-теста (увеличение времени до появления болей и до возникновения депрессии сегмента ST 1 мм и более)

было выявлено через 26 недель, а происходящее клиническое улучшение наблюдалось уже от 3-х месяцев после процедуры.

Таким образом, вопросы возможности управления ангиогенезом и его программирования довольно широко представлены в мировой литературе. Продолжаются исследования, как отдельных факторов роста, так и их клинического воздействия на организм животных и человека. Созданы и разрабатываются методы терапевтического ангиогенеза, используя различные полипептиды для формирования новых сосудов в ишемизированных тканях. Некоторые из этих методов, такие как генная терапия, клеточные технологии, требуют дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия, Л.А., Георгиев, Г.П., Голухова, Е.З. Возможности использования генных и клеточных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца». 2004. № 3. С. 19–38. [Bokeriya, L.A., Georgiev, G.P., Goluhova, E.Z. Vozmozhnosti ispol'zovaniya gennyh i kletochnyh tekhnologij dlya lecheniya serdechno-sosudistyh zabolevanij. // Byulleten' NCSSKH im. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Kreativnaya kardiologiya Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii zabolevanij serdca». 2004. № 3. S. 19–38].
2. Бочков, П.Н., Константинов, Б.А., Гавриленко, А.В. Генно-инженерные технологии в лечении хронической ишемии нижних конечностей. 9–10: 6–11. // Вестник РАМН. 2006. № 10. С. 6–11. [Bochkov, P.N., Konstantinov, B.A., Gavrilenko, A.V. Genno-inzhenernye tekhnologii v lechenii hronicheskoy ishemii nizhnih konechnostej. 9–10: 6–11. // Vestnik RAMN. 2006. № 10. S. 6–11].
3. Гавриленко, А.В., Воронов, Д.А., Бочков, Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6. № 3. С. 84–88. [Gavrilenko, A.V., Voronov, D.A., Bochkov, N.P. Kompleksnoe lechenie pacientov s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej s ispol'zovaniem gennyh induktorov angiogeneza: blizhajshie i otdalennye rezultaty // Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2011. T. 6. № 3. S. 84–88].
4. Парфенова, Е.В., Ткачук, В.А. Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46. № 3. С. 293–310. [Parfenova, E.V., Tkachuk, V.A. Perspektivy gennoj terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij // Voprosy medicinskoj himii. 2000. T. 46. № 3. S. 293–310].
5. Петрова, Л.В., Кушлинский, Н.Е., Ильина, Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 5. С. 7–8. [Petrova, L.V., Kushlinskij, N.E., Il'ina L.V. Faktor rosta ehndoteliya sosudov kak pokazatel' gipoksii tkanej, ego vozmozhnaya rol' v patogeneze ploskogo lishaya slizistoj obolochki rta // Vestnik dermatologii i venerologii. 2004. № 5. S. 7–8].
6. Boodhwani, M., Voisine, P., Ruel, M., Sodha, N.R., Feng, J., Xu, S.H., Bianchi C., and Sellke F.W. Comparison of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 in a swine model of endothelial dysfunction // Eur J Cardiothorac Surg. 2008. Vol. 33. No. 4. P. 645-50.
7. Busso, N., Masur, S.K., Lazega, D., Waxman, S., and Ossowski, L. Induction of cell migration by pro-urokinase binding to its receptor: possible mechanism for signal transduction in human epithelial cells // The Journal of Cell Biology. 1994. No. 126. P. 259–270.
8. Carmeliet, P. Angiogenesis in health and disease // Nat Med. 2003. Vol. 9. P. 653-60.
9. Conejo-Garcia, J.R., Benencia, F., Courreges, M.C., Kang, E., Mohamed-Hadley, A., Buckanovich, R.J., Holtz, D.O., Jenkins, A., Na, H., Zhang, L., et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A // Nat Med. 2004. Vol. 10. No. 9. P. 950-8.
10. Detillieux, K.A., Sheikh, F., Kardami, E., and Cattini, P.A. Biological activities of fibroblast growth factor-2 in the adult myocardium // Cardiovasc Res. 2003. Vol. 57. No. 1. P. 8–19.
11. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. // Kidney International. 1999. Vol. 56. P. 794-814.
12. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N Engl J Med. 1971. No. 285. P. 1182–6.
13. Fraineau, S., Monvoisin, A., Clahaut, J., Talbot, J., Simonneau, C., Kanthou, C., and Benzakour, O. The vitamin K-dependent anticoagulant factor, protein S, inhibits multiple VEGF-A-induced angiogenesis events in a Mer- and SHP2- dependent manner // Blood. 2012. No. 120. P. 5073–5083.
14. Freedman, S.B., Jeffrey Isner, M. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease. R.Eview. // Ann.Intern.Med. 2002. Vol. 132. P. 54–71.
15. Fuchs, S., Dib, N., Cohen, B.M., Okubagzi, P., Diethrich, E.B., Campbell A., and Macko J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, pilot study of the safety and feasibility of catheter-based intramyocardial injection of AdVEGF121 in patients with refractory advanced coronary artery disease. // Catheter Cardiovasc Interv. Sep 2006. Vol. 68. No. 3. P. 372-8.
16. Fumihito, S., Yoshiaki, T., Junya, A., Iekushi, K., Dosaka, N., Yokoi, T., Koibuchi, N., Kusunoki, H., Aizawa, Y., and Morishita, R. Hepatocyte Growth Factor, but not Vascular Endothelial Growth Factor, Attenuates Angiotensin II-Induced Endothelial Progenitor Cell Senescence // Hypertension. 2009. No. 1. P. 128–134.
17. Grines, C.L., Watkins, M.W., Helmer, G., Penny, W., Brinker, J., Marmur, J.D., West, A., Rade, J.J., Marrott, P., Hammond, H.K., and Engler, R.L. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. // Circulation. Mar 2002. Vol. 105. No. II. P. 9083-4.
18. Grines, C.L., Watkins, M.W., Mahmarian, J.J., Iskandrian, A.E., Rade, J.J., Marrott, P., Pratt, C., and Kleiman, N. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. // J Am Coll Cardiol. Oct 2003. Vol. 42. No. 8. P. 1339-47.
19. Heldin, C.H., Miyazono, K., and ten Dijke, P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins // Nature. 1997. No. 390. P. 465–471.
20. Helisch, A., Schaper, W. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries. // Microcirculation. 2003. Vol. 10. P. 83–97.
21. Henry, T.D., Annex, B.H., McKendall, G.R., Azrin, M.A., Lopez, J.J., Giordano, F.J., Shah, P.K., Willerson, J.T., Benza, R.L., Berman, D.S., et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 1359–1365.
22. Henry, T.D., Grines, C.L., Watkins, M.W., Dib, N., Barbeau, G., Moreadith, R., Andrasfay, T., and Engler, R.L. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. // J Am Coll Cardiol. Sep 2007. Vol. 50. No. II. P. 1038-46.
23. House, S.L., Bolte, C., Zhou, M., Doetschman, T., Kleivitsky, R., Newman, G., and Schultz, J.J. Cardiac-specific overexpression of fibroblast growth factor-2 protects against myocardial dysfunction and infarction in a murine model of low-flow ischemia // Circulation. 2003. Vol. 108. No. 25. P. 3140-8.
24. Ikeuchi, M., Tsutsui, H., Shiomi, T., Matsusaka, H., Matsushima, S., Wen, J., Kubota, T., and Takeshita, A. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction // Cardiovasc Res. 2004. No. 64. P. 526–535.
25. Isner, J.M., Vale, P., Douglas, W., Symes, J., Losordo, D.W., and Asahara T. Angiogenesis and cardiovascular disease. // Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2001. Vol. 6. No. 3.
26. Kardami, E., Detillieux, K., Ma, X., Jiang, Z., Santiago, J.J., Jimenez, S.K., and Cattini, P.A. Fibroblast growth factor-2 and cardioprotection // Heart Fail Rev. 2007. Vol. 12. No. 3. P. 267-77.
27. Khurana, R., Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease // Trends Cardiovasc Med. 2003. No. 13. P. 116-22.
28. Komi, Y., Sogabe, Y., Ishibashi, N., Sato, Y., Moriwaki, H., Shimokado, K., and Kojima, S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway // Lab Invest. 2010. Vol. 90. No. 1. P. 52–60.
29. Koolwijk, P., van Erck, M.G., de Vree, W.J., Vermeer, M.A., Weich, H.A., Hanemaaijer, R., and van Hinsbergh, V.W. Cooperative effect of TNFalpha, bFGF, and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity // The Journal of Cell Biology. 1996. Vol. 132. No. 6. P. 1177-88.

30. Lei, L., Zhou, R., Zheng, W., Christensen, L.P., Weiss, R.M., and Tomanek, R.J. Bradycardia induces angiogenesis, increases coronary reserve, and preserves function of the postinfarcted heart // *Circulation*. 2004. Vol. 110. No. 7. P. 796-80.
31. Massague, J. Type beta transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. Isolation and biological properties // *J Biol Chem*. 1984. No. 259. P. 9756-9761.
32. Matsubara, K., Matsumoto, H., Mizushima, Y., Lee, J.S., and Kato, N. Inhibitory effect of pyridoxal 5'-phosphate on endothelial cell proliferation, replicative DNA polymerase and DNA topoisomerase. // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 12. No. 1. P. 51-5.
33. Matsubara, K., Mori, M., Matsuura, Y., and Kato, N. Pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal inhibit angiogenesis in serum-free rat aortic ring assay // *Int J Mol Med*. 2001. Vol. 8. No. 5. P. 505-8.
34. Matsumoto, K., Nakamura, T. Hepatocyte growth factor: Renotropic role and potential therapeutics for renal diseases // *Kidney Int*. 2001. No. 59. P. 2023-2038.
35. Motohiro, K., Yukio, K., Toshikazu, N., and Yuichi, S. Efficient Extraction by the Liver Governs Overall Elimination of Hepatocyte Growth Factor in Rats // *Farmacology*. 1999. No. 290. P. 373-379.
36. Muinck, E.D., Simons, M. Re-evaluating therapeutic neovascularization. // *J Mol Cell Cardiol*. 2004. Vol. 36. P. 25-32.
37. Naoki, K., Koichi, N., Kuniaki, N., Morishita, R., Kaneda, Y., Uenoyama, M., Ikeda, T., and Fujikawa, K. Nonviral Gene Transfer of Human Hepatocyte Growth Factor Improves Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathy in Rats // *Diabetes*. 2005. No. 54. P. 846-854.
38. Ohno, T., Yuge, T., Kariyazono, H., Igarashi, H., Joh-o, K., Kinugawa, N., Kusuhaara, K., and Hara, T. Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. // *Eur J Pediatr*. Feb 2002. Vol. 161. No. 2. P. 105-11.
39. Ono, K., Matsumori, A., Shioi, T., Furukawa, Y., and Sasayama, S. Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c-Met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model // *Circulation*. 1995. No. 1. P. 2552-2558.
40. Palmen, M., Daemen, M.J., De Windt, L.J., Willems J., Dassen, W.R., Heeneman, S., Zimmermann, R., Van Bilsen, M., and Doevendans, P.A. Fibroblast growth factor-1 improves cardiac functional recovery and enhances cell survival after ischemia and reperfusion: a fibroblast growth factor receptor, protein kinase C, and tyrosine kinase-dependent mechanism // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44. No. 5. P. 1113-23.
41. Prager, G.W., Breuss, J.M., Steurer, S., Mihaly J., and Binder, B.R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces rapid pro-urokinase (pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells // *Blood*. 2004. Vol. 103. No. 3. P. 955-962.
42. Rahman, S., Patel, Y., Murray, J., Patel, K.V., Sumathipala, R., Sobel, M., and Wijelath, E.S. Novel hepatocyte growth factor (HGF) binding domains on fibronectin and vitronectin coordinate a distinct and amplified Met-integrin induced signalling pathway in endothelial cells // *BMC Cell Biol*. 2005. No. 6. P. 8-15.
43. Ribatti, D. History of research on tumor angiogenesis. Netherlands: Springer, 2009. 125 p.
44. Roberts, A.B., Anzano, M.A., Lamb, L.C., Smith, J.M., Frolik, C.A., Marquardt, H., Todaro, G.J., and Sporn, M.B. Isolation from murine sarcoma cells of novel transforming growth factors potentiated by EGF // *Nature*. 1982. No. 295. P. 417-419.
45. Ruwhof, C., van Wamel, A.E., Egas, J.M., and van der Laarse, A. Cyclic stretch induces the release of growth promoting factors from cultured neonatal cardiomyocytes and cardiac fibroblasts // *Mol Cell Biochem*. 2000. No. 208. P. 89-98.
46. Sellke, F.W., Wang, S.Y., Friedman, M., Harada, K., Edelman, E.R., Grossman, W., and Simons, M. Basic FGF enhances endothelium-dependent relaxation of the collateral-perfused coronary microcirculation // *Am J Physiol*. 1994. Vol. 267. No. 4. P. 1303-11.
47. Shi, Y., Massague, J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus // *Cell*. 2003. No. 113. P. 685-700.
48. Shumacher, B., Pecher, P., and von Specht, B.U. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. // *Circulation*. 1998. Vol. 97. No. 7. P. 645-650.
49. Soeki, T., Tamura, Y., Shinohara, H., Tanaka, H., Bando, K., and Fukuda N. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. // *Cardiol*. 2000. Vol. 93. No. 3. P. 168-74.
50. Solomatina, M., Plekhanova, O., Men'shikova, M., Ratner, E., Tkachuk, V., and Parfenova, E. Urokinase Increases the Content and Activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 during *in Vivo* Constrictive Arterial Remodeling // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005. Vol. 139. No. 3. P. 283-6.
51. Song, H., Kwon, K., Lim, S., Kang, S.M., Ko, Y.G., Xu, Z., Chung, J.H., Kim, B.S., Lee, H., Joung, B., et al. Transfection of mesenchymal stem cells with the FGF-2 gene improves their survival under hypoxic conditions // *Mol Cells*. 2005. Vol. 19. No. 3. P. 402-7.
52. Suzuki, H., Murakami, M., Shoji, M., Iso, Y., Kondo, T., Shibata, M., Ezumi, H., Hamazaki, Y., Koba, S., and Katagiri, T. Hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in ischaemic heart disease. // *Coron Artery Dis*. Jul 2003. Vol. 14. No. 4. P. 301-7.
53. Svet-Moldavsky, G.J., Chimishkyan, K.L. Tumor angiogenesis factor for revascularization in ischemia and myocardial infarction // *Lancet*. 1977. No. 1. P. 913-6.
54. Tamura, K., Nakajima, H., Rakue, H., Sasame, A., Naito, Y., Nagai, Y., and Ibukiyama, C. Elevated circulating levels of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. // *Jpn Circ J*. May 1999. Vol. 63. No. 5. P. 357-61.
55. Thornton, A.D., Ravn, P., Winslet, M., and Chester, K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer // *Br J Surg*. Dec 2006. Vol. 93. No. 12. P. 1456-63.
56. Ueda, H., Nakamura, T., Matsumoto, K., Sawa, Y., Matsuda, H., and Nakamura, T. A potential cardioprotective role of hepatocyte growth factor in myocardial infarction in rats // *Cardiovasc Res*. 2001. No. 51. P. 41-50.
57. Vatner, S.F. FGF induces hypertrophy and angiogenesis in hibernating myocardium // *Circ Res*. 2005. Vol. 96. No. 7. P. 705-7.
58. Yasuda, S., Goto, Y., Baba, T., Satoh, T., Sumida, H., Miyazaki, S., and Nonogi, H. Enhanced secretion of cardiac hepatocyte growth factor from an infarct region is associated with less severe ventricular enlargement and improved cardiac function // *J Am Coll Cardiol*. 2000. No. 36. P. 115-121.
59. Zhang, M., Volpert, O., Shi, Y., and Bouck, N. Maspin is an angiogenesis inhibitor // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 1. P. 196-199.
60. Zheng, W., Seftor, E.A., Meininger, C.J., Hendrix, M.J., and Tomanek, R.J. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta. // *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*. 2001. No. 280. P. H909-17

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ В АНГИОГЕНЕЗЕ

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г.*

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 612.181:575.131.1:615.356

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.70.46.023

Резюме. Цель статьи на основе данных литературы, оценить ангиогенный эффекты витаминов А, В, С, D, Е и К и определить их потенциальное использование в качестве про- или антиангиогенных агентов. Показано, что витамин А: 13-цис-ретиноидная кислота и ациклический ретиноид ингибируют ангиогенез, в то время как транс-ретиноевая кислота оказывает проангиогенные свойства. Витамин В1 - проангиогенное вещество. Витамин В2 ингибирует ангиогенез путем уменьшения фосфорилирования тирозина. Витамин В3 – проангиогенное вещество. Витамин В6 подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует ДНК-полимеразу, действуя как антиангиогенное вещество. Витамин В9 снижает синтез ДНК и пролиферации эндотелиальных клеток. Витамин В12 проангиогенный витамин. Витамин С проявляет антиангиогенные свойства путем ингибирования образования NO. Витамин D действует как антиангиогенное вещество посредством индукции клеточного цикла и апоптоза сосудистых и опухолевых клеток. Витамин Е - антиангиогенное вещество. Он ингибирует как пролиферацию, так и образование трубочек из эндотелиальных клеток. Витамин К действует как антиангиогенное вещество через К-зависимый гликопротеин, ингибируя VEGF-R2-зависимую васкуляризацию.

Ключевые слова: ангиогенез, регенерация, витамины А, В, С, D, Е и К.

Потребление достаточного количества необходимых питательных веществ, микроэлементов и витаминов – необходимое условие для поддержания гомеостаза и нормального функционирования организма. Основные питательные вещества подразделяются на 5 категорий: вода, витамины, минералы, аминокислоты (белки) и жирные кислоты. Каждая из этих пяти категорий играет важную роль в функционировании органов и тканей человека, а отсутствие одного из элементов в рационе питания может привести к дисфункции органов.

В современном мире значительная часть населения принимает одиночные витамины или витаминные комплексы, основываясь на информации о положительном их эффекте на «все жизненно важные процессы в организме». Однако, несмотря на то, что витамины оказывают благотворное действие на организм в целом, при их достаточном потреблении, имеются отдельные физиологические процессы, которые могут не только стимулироваться, но и ингибироваться под влиянием витаминов.

Ангиогенез – это биологический процесс образования новых кровеносных сосудов. Он регулируется множественными эндогенными факторами, такими как сосудистые эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF2), гепарин и трансформирующий фактор роста-α (TNFα), которые индуцируют миграцию, рост и дифференцировку эндотелиальных клеток. В непатологических условиях ангиогенез играет жизненно важную роль в эмбриональном развитии во

ROLE OF VITAMINS IN ANGIOGENESIS

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G.*

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The aim of the article is to evaluate effects of essential vitamins on angiogenesis and to determine their potential use as pro or anti-angiogenic agents vitamins A, B, C, D, E and K. Vitamin A: 13-cis-retinoic acid and acyclic retinoid inhibit angiogenesis, while trans-retinoic acid has a pro-angiogenic property. Vitamin B1 is a proangiogenic substance. Vitamin B2 inhibits angiogenesis by reducing tyrosine phosphorylation. Vitamin B3 is a proangiogenic substance. Vitamin B6 suppresses the proliferation of endothelial cells and inhibits DNA polymerase, acting as an anti-angiogenic substance. Vitamin B9 reduces the synthesis of DNA and the proliferation of endothelial cells. Vitamin B12 is a proangiogenic vitamin. Vitamin C exhibits anti-angiogenic properties by inhibiting the formation of NO. Vitamin D acts as an anti-angiogenic substance by inducing the cell cycle and apoptosis of vascular and tumor cells. Vitamin E is an anti-angiogenic substance. It inhibits both proliferation and the formation of tubules from endothelial cells. Vitamin K acts as an anti-angiogenic substance through a K-dependent glycoprotein, inhibiting VEGF-R2-dependent vascularization.

Keywords: angiogenesis, regeneration, vitamins A, B, C, D, E, K.

время беременности [26], заживлении ран [15] и менструальном цикле [33].

Однако ангиогенез наблюдается и при патологических состояниях, таких как развитие злокачественных опухолей и метастазов в опухоли [15], хронические воспалительные заболевания, включая артрит, атеросклероз [7], диабет и астма. После первого описания концепции ангиогенеза в опухоли J. Folkman (2002), многие исследования показали взаимосвязь между ростом опухоли, метастазами и ангиогенезом [12; 36].

Витамины являются одним из наиболее важных микронутриентов с ключевыми ролями в ряде биологических процессов, включая ангиогенез. В отечественной литературе не было найдено работ, посвященных воздействию витаминов на процессы неангиогенеза. Цель этого обзора – на основе данных литературы, оценить ангиогенный эффекты витаминов А, В, С, D, Е и К и определить их потенциальное использование в качестве про-или антиангиогенных агентов.

Витамин А (Ретинол)

Один из четырех жирорастворимых витаминов, витамин А или ретинол относится к группе, называемой ретиноидами. Существуют различные формы витамина А, такие как ретинол, ретиноидная кислота, а- и б-каротин.

На данный момент данные о воздействии витамина А на ангиогенез противоречивы. На основании исследования Hoffmann S., ретиноидная кислота снижает проли-

* e-mail: glebcenter@mail.ru

ферацию раковых клеток щитовидной железы до 26–34% за две недели за счёт снижения уровней VEGF *in vitro* [19]. *In vivo* опухоль уменьшалась у животных, получавших ретиноевую кислоту, в пределах от 6% до 33%. Кроме того, группа авторов под руководством Yusuke Komі показала, что ретинол ингибирует ангиогенез *in vivo* в исследованиях на курицах [24]. Точный эффект заключается в ингибировании фосфорилирования как VEGF-рецептора 2 (VEGFR2), так и внеклеточной сигнальной регулируемой киназы. Благодаря этим механизмам происходит подавление пути VEGFR2 / MAPK.

С другой стороны, Pierce R.A. et al. в 2007 году опубликовали исследование, в котором было оценено влияние вит. А на образование в лёгком эластина и последующем ангиогенезе у бабуинов, находящихся на ИВЛ. Они пришли к выводу, что ретинол улучшает экспрессию VEGF по сравнению с контрольной группой [34].

В другом исследовании Pourjafar, Saidijam, Mansouri, Ghasemibasir и Najafi (2017) оценили влияние вит. А на выживаемость, миграцию и проангиогенез мезенхимальных стволовых клеток *in vitro*, а также использовали модель заживления ран *in vivo*. Инкубация мезенхимальных стволовых клеток с помощью ретинола приводила к увеличению экспрессии хемокиновых рецепторов и ангиогенных факторов, включая COX-2, HIF-1, CXCR4, CCR, VEGF, Ang-2 и Ang-4 и оказало положительное влияние на заживление ран *in vivo* [35].

Дальнейшие исследования влияния транс-ретиноидной кислоты на ангиогенез, путем капиллярно-подобного образования микротрубочек, с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека и человеческих дермальных фибробластов, показали усиленное капилляробразование наряду с повышенной пролиферацией эндотелиальных клеток. Транс-ретиноидная кислота индуцировала секрецию VEGF эндотелиальными клетками и индуцировала экспрессию мРНК VEGFR2 в них. Она также индуцировала секрецию фактора роста гепатоцитов и ангиопоэтина. Все это показывает стимулирующее воздействие транс-ретиноидной кислоты на ангиогенез [37].

Витамин В1 (Тиамин)

Относится к водорастворимым витаминам. Присутствие тиамин необходимо в активности четырёх ключевых ферментов в клеточном метаболизме. Тиамин является основной транспортной формой витамина, в то время как активные формы являются фосфорилированными производными тиамин. Наиболее изучены следующие природные производные тиамин фосфата: тиамин монофосфат (ТМФ), тиамин дифосфат (ТДФ), в их составе также иногда называют тиамин пиродифосфат (ТДФ), тиамин трифосфат (ТТФ), бенфотиамин и недавно обнаруженный аденозинтиамин трифосфат (АТТФ) и аденозин тиамин дифосфат (АТДФ).

Воздействие на процессы ангиогенеза с помощью тиамин не носят прямой характер, а опосредованы его про-

изводными. Одним из наиболее известных производных тиамин является бенфотиамин [28]. Это липофильное вещество опосредует шунтирование промежуточных триоз-гликолитов в сторону восстановительного пути пентозы [4]. Бенфотиамин увеличивал экспрессию транс-кетотазы и уменьшает экспрессию мРНК альдозоредуктазы и внутриклеточные уровни глюкозы и сорбита [6] в эндотелиальных клетках человека и перичитах крупного рогатого скота при диабете. *In vitro* бенфотиамин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников человека, одновременно ингибируя апоптоз, индуцированный высокой концентрацией глюкозы в крови [2; 4]. В совокупности эти исследования показывают, что бенфотиамин способствует пост-ишемическому заживлению диабетического повреждения у животных через потенцирование ангиогенеза и ингибирование апоптоза.

Витамин В2 (Рибофлавин)

Рибофлавин представляет собой водорастворимое желтое флуоресцентное соединение. Основная форма рибофлавина является важной частью коферментов флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинауклеотида (ФАД). Они функционируют как коферменты для широкого спектра окислительных ферментов и остаются связанными с ферментами в ходе окислительно-восстановительных реакций. Флавины могут действовать в качестве окислителей благодаря своей способности принимать пару атомов водорода. Флавопротеиды демонстрируют широкий диапазон окислительно-восстановительного потенциала и, следовательно, могут играть разнообразную роль в промежуточном метаболизме.

Влияние вит. В2 на процессы ангиогенеза были показаны в исследовании, проведённом на пациентках с раком молочной железы. Ежедневно 84 случайным образом выбранным пациенткам была назначена ежедневная доза рибофлавина вместе с тамоксифеном. Выявлено, что одновременный приём этих препаратов снижает уровень проангиогенных факторов в сыворотке по сравнению с монотерапией тамоксифеном [36].

Исследования фотопродуктов рибофлавина показали снижение фосфорилирования тирозина и специфичной нерецепторной тирозинкиназы, которая играет ключевую роль в прогрессировании опухолевого процесса, предоставляя онкогенные сигналы для выживания клеток, метастазов и ангиогенеза [40]. Таким образом, имеются данные об ингибировании ангиогенеза приёмом вит. В2.

Витамин В6

Витамин В6 относится к набору молекул (витаминов), которые имеют схожую с пиридоксином структуру, обладая формой, аналогичной с пиридоксаль-5'-фосфатом (ПДФ), после употребления которого действует в человеческом организме как основной витамин. Роль

ПДФ в организме человека, в основном, проявляется в качестве кофермента; он необходим в достаточном количестве для обеспечения должного функционирования некоторых ферментов. Ферменты, которым ПДФ помогает функционировать, в большинстве случаев вовлечены в клеточную пролиферацию и регуляцию, в то время как низкий уровень витамина В6 в сыворотке крови коррелирует с некоторыми раковыми состояниями (отклонения, связанные с клеточной пролиферацией и регуляцией).

Исследования показали, что высокая концентрация пиридоксина вызывает полное ингибирование роста микрососудов в концентрациях 500 ммоль / л и проявляет антиангиогенные эффекты зависимым от дозы образом [30]. Дальнейшие исследования показали, что он подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток у человека, ингибируя ДНК полимеразу [30; 29].

Витамин В9 (фолиевая кислота)

Фолиевая кислота (также известная как фолат, витамин М, витамин В9, витамин Вс (или фолиацин), птероил-L-глутаминовая кислота и птероил-L-глутамат), является водорастворимой формой витамина В9. Фолиевая кислота (ФК) состоит из ароматического птеридинового кольца, связанного с пара-аминобензойной кислотой и одним или более остатками глутамата. ФК сама по себе не проявляет биологической активности, её биологическое значение проявляется благодаря тетрагидрофолату и другим производным после её преобразования в печени в дигидрофолиевую кислоту. Витамин В9 играет в организме множество ролей. Тело человека не может синтезировать фолат, поэтому для удовлетворения ежедневных потребностей человеку необходимо принимать ФК с пищей. Человеку фолат необходим для синтеза, репарации и метилирования ДНК, а также в качестве кофактора определённых биологических реакций.

Различные исследования продемонстрировали эффекты анти-ангиогенеза ФК. Её концентрация зависимо уменьшает синтез ДНК и пролиферацию эндотелиальных клеток человека [18; 27]. Дальнейший анализ показал, что ФК увеличивает уровни белка p21, p27 и p53 в этих эндотелиальных клетках. Она увеличивает уровни фосфорилированного Src (p-Src) и комплекса p-Src-FA рецептора в эндотелиальных клетках [20].

Анти-ангиогенную активность ФК можно суммировать на этих стадиях: ФК связывается с фолиевыми рецепторами в эндотелиальных клетках, что активирует сигнальные пути следующих белков: Src/ ERK2 / NF-jB/ p53. Впоследствии этот путь регулирует экспрессию белков p21 и p27 и, наконец, приводит к остановке клеточного цикла в начальных фазах (G0 / G1).

Витамин В12 (Цианкобаламин)

Витамин В12 водорастворимый витамин, в организме (преимущественно в печени) превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкоба-

ламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а, следовательно, ДНК и РНК) [21]. При недостаточности витамина в данной реакции его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевопотребные реакции метаболизма. 5-дезоксиаденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоЛ в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В12 приводит к нарушению пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

Вит. В12 воздействует на ангиогенез опосредовано. Дефицит витамина В12 связан с повышением уровня гомоцистеина [41], а дефицит витамина В12 снижает ремилерование гомоцистеина с помощью фермента метионинсинтазы и повышает уровень гомоцистеина в плазме [10]. Исследования, изучающие гомоцистеин, показали, что он значительно уменьшает количество и жизнеспособность эндотелиальных клеток в присутствии аденозина. Кроме того, он уменьшает эндотелиальную клетку, снижает их миграцию и подавляет образование сосудистых трубок. Комбинация с аденозином снижает уровни мРНК VEGF, VEGFR1, VEGFR2 и аттенуированных уровней белка VEGF, что даёт существенные антиангиогенные свойства [43]. Эти данные демонстрируют, что В12 может действовать как вещество проангиогенеза, уменьшая уровень гомоцистеина в плазме, уменьшая его антиангиогенные эффекты.

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С, или L-аскорбиновая кислота, или просто аскорбат (анион аскорбиновой кислоты) – жизненно важное питательное вещество для человека и некоторых видов животных. Витамин С относится к числу витаминов, обладающих активностью витамина С у животных, и включает в себя аскорбиновую кислоту и её соли, а также некоторые окисленные формы молекулы, такие как дегидроаскорбиновая кислота. Аскорбат и аскорбиновая кислота естественным образом присутствуют в организме, если одна из форм была введена в клетки, так как эти формы проходят процессы взаимопревращения в зависимости от рН. Витамин С является кофактором как минимум восьми ферментативных реакций, в том числе нескольких реакций синтеза коллагена.

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали ингибирование структуры клеток после длительного воздействия на клетки аскорбиновой кислоты. Это вторичный эффект ингибирования образования оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках, которое известно как основной стимул для нового образования кровеносных сосудов [14; 17]. Высокая концентрация вит. С ингибирует продукцию NO, следовательно, ограничивает ангиогенез и новое образование кровеносных сосудов [9]. Пере-

грузка аскорбиновой кислотой влияет на продукцию NO путем изменения окислительно-восстановительного статуса внутри клеток, что приводит к снижению доступности NO путем образования пероксинитрита [31]. Высокая концентрация вит. С увеличивает доступность его радикалов, что, в свою очередь, увеличивает реакции между ними [25]. В конечном итоге, высокая концентрация вит. С ингибирует ангиогенез, воздействуя на начальную фазу миграции клеток и образования сосудистых трубочек.

Исследования на мышах также доказали антиангиогенезное действие вит. С. Эксперименты на мышах, подвергнутых высокой дозе аскорбиновой кислоты после внутрибрюшинного введения саркомы S-180, показали 20% -ное увеличение выживаемости опухолевых клеток [42]. Самая высокая выживаемость наблюдалась в группе, которая получала непрерывную инъекцию до и после инъекции раковых клеток; предполагая, что карциностатический эффект, вызванный высокими концентрациями аскорбиновой кислоты, происходит через ингибирование ангиогенеза [42].

Витамин D (Кальциферол)

Витамин D представляет собой группу жирорастворимых секостероидов, ответственных за повышение кишечной абсорбции кальция и фосфата. В организме человека наиболее важными соединениями этой группы являются витамин D3 (колекальциферол или холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Колекальциферол и эргокальциферол могут поступать в организм с пищей и/или пищевыми добавками. Витамин D также может синтезироваться в организме (в частности, колекальциферол) в коже, из холестерина, при воздействии солнечного света.

В исследовании Chakraborti С.К. показаны антипролиферативные эффекты 1,25D3 (активная форма витамина D) на опухолевые производные эндотелиальных клеток за счёт индукции остановки клеточного цикла и апоптоза. Это доказывает анти-ангиогенные свойства кальциферола [8]. Помимо эндотелиальных клеток, витамин D также влияет на физиологические функции и патологию сосудистых гладкомышечных клеток, включая кальцификацию сосудов [5; 8].

Дальнейшие исследования на опухолевых клетках продемонстрировали, что клетки экспрессируют специфический рецептор витамина D для активной формы гормона кальцитриола [5]. Связывание кальцитриола с рецептором витамина D вызывает конформационное изменение, которое активирует данный рецептор, который димеризуется [22]. Связывание гетеродимеров с элементами витамина D усиливает транскрипцию генов-мишеней, что приводит к изменениям фосфокального метаболизма и регуляции деления клеток, являясь основой для нарушения дифференцировки и гибели клеток [3]. Кальцитриол мешает активации, пролиферации, миграции и эндотелиальных клеток и образованию

микротрубочек из них [1]. Дальнейшие исследования показали, что кальцитриол ингибирует рост опухолевых эндотелиальных клеток в двух опухолевых моделях в наномолярных концентрациях [8; 22].

Исследования связующего белка витамина D показали, что он ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток человека путем ингибирования синтеза ДНК [23].

Витамин E (Токоферол)

Под витамином E подразумевается совокупность восьми молекул, которые разделяются на две категории: токоферолы и токотриенолы. Каждая категория далее делится на альфа, бета, гамма и дельта витаминеры. Витамер альфа-токоферол считается так называемым «главным» витамином, в то время как витаминеры гамма (гамма-токоферол и гамма токотриенол) также часто подвергаются исследованиям за счёт присутствия их в рационе. В совокупности, эти соединения принято называть витамином E.

Эксперименты показали, что токоферол ингибирует как пролиферацию, так и образование трубки из эндотелиальных клеток аорты крупного рогатого скота. Кроме того, эксперименты на дельта-токофероле *in vivo* продемонстрировали торможение нового образования кровеносных сосудов [11].

В исследовании Савицкой М.А. и Онищенко Г.Е. было показано, что сукцинат витамина E обладает выраженными противоопухолевыми свойствами, включая индукцию апоптоза, ингибирование пролиферации, индукцию дифференцировки и, наконец, приводит к ингибированию ангиогенеза [39]. Эти эффекты в основном отмечаются в опухолевых клетках, а не в нормальных клетках и тканях.

Витамин K

Витамин K представлен в различных формах, известных как витаминеры. Формами витамина K являются филлохиноны (витамин K1) и менахиноны (витамин K2). Существуют различные витаминеры класса витамина K2, которые сокращённо называют МК-х.

Исследования *in vivo* на продемонстрировали стимулирующие свойства витамин K-зависимого гликопротеина на процессы антиангиогенеза. Он ингибирует VEGFR2-зависимую васкуляризацию и способность эндотелиальных клеток образовывать капиллярно-подобные сети, а также снижает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, индуцированную VEGF [13]. Кроме того, он ингибирует индуцированное VEGF эндотелиальное VEGFR2-фосфорилирование и активацию митоген-активированной киназы Erk1 / 2 и Akt [32].

Дальнейшие исследования витамина K показали его способность подавлять жизнеспособность андроген-зависимых и андроген-независимых клеток рака предстательной железы через. Кроме того, витамин K3 снижает экспрессию люциферазы под контролем

гипоксия-чувствительного элемента в гипоксических клетках [38] и эффективно блокирует взаимодействие между полноразмерным фактором индукции гипоксии и p300, механизмом, который участвует в реакции на гипоксию [16; 38]. Этот механизм снижает регуляцию экспрессии гена, стимулирующего выработку VEGF, таким образом, работая в качестве фактора анти-ангиогенеза [16; 32].

Таким образом, воздействие витаминов на процессы ангиогенеза носит двойной характер. Витамин А, отличается проангиогенным и антиангиогенным поведением на основе его производных и физиологических параметров; 13-цис-ретиноидная кислота и ациклический ретиноид ингибируют ангиогенез, в то время как транс-ретиноевая кислота оказывает проангиогенные свойства. Витамин В1, действует как проангиогенное вещество. Витамин В2 ингибирует ангиогенез путем уменьшения фосфорилирования тирозина. Витамин В3 действует как проангиогенное вещество через опосредованные ответы. Витамин В6 подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует ДНК-полимеразу, действуя как антиангиогенное вещество. Витамин В9 действует на ангиогенез путем снижения синтеза ДНК и пролиферации эндотелиальных клеток. Витамин В12 является проангиогенным витамином путем индукции образования NO и снижения уровня гомоцистеина в плазме. Витамин С проявляет антиангиогенные свойства путем ингибирования образования NO. Витамин D действует как антиангиогенное вещество посредством индукции клеточного цикла и апоптоза сосудистых и опухолевых клеток. Витамин Е действует как антиангиогенное вещество, ингибируя как пролиферацию, так и образование трубочек из эндотелиальных клеток. Витамин К действует как антиангиогенное вещество через К-зависимый гликопротеин, ингибируя VEGF-R2-зависимую васкуляризацию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ali, M.M., Vaidya, V. Vitamin D and cancer // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2007. No. 3. P. 225–230.
2. Atta-ur-Rahman, F.M., Iqbal, C. Anti-Angiogenesis Drug Discovery and Development. 2014.
3. Audo, I., Darjatmoko, S.R., Schlamp, C.L., Lokken, J.M., Lindstrom, M.J., Albert, D.M., and Nickells, R.W. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003. No. 44. P. 4192–4199.
4. Babaei-Jadidi, R., Karachalias, N., Ahmed, N., Battah, S., and Thornalley, P.J. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. No. 8. P. 2110–20.
5. Bernardi, R.J., Johnson, C.S., Modzelewski, R.A., and Trump, D.L. Anti-proliferative effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. // *Endocrinology* 2002. Vol. 143. No. 7. P. 2508–14.
6. Berrone, E., Beltramo, E., Solimine, C., Ape, A.U., and Porta, M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J Biol Chem*. 2006. Vol. 281. No. 14. P. 9307–13.
7. Carmeliet, P. Angiogenesis in health and disease // *Nature Medicine*. 2003. No. 9. P. 653–660.
8. Chakraborti, C.K. Vitamin D as a promising anticancer agent // *Indian J Pharmacol*. 2011. Vol. 43. No. 2. P. 113–20.
9. Conejo-Garcia, J.R., Benencia, F., Courreges, M.C., Kang, E., Mohamed-Hadley, A., Buckanovich, R.J., Holtz, D.O., Jenkins, A., Na H., Zhang, L., et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A // *Nat Med*. 2004. Vol. 10. No. 9. P. 950–8.
10. de Jager, C.A. Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline // *Neurobiol Aging*. 2014. Vol. 35. No. Suppl 2. P. 35–9.
11. De Silva, L., Chuah, L.H., Meganathan, P., and Fu, J.Y. Tocotrienol and cancer metastasis // *BioFactors*. 2016. No. 42. P. 149–162.
12. Folkman, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Seminars in Oncology*. 2002. No. 29. P. 15–18.
13. Fraigneau, S., Monvoisin, A., Clarhaut, J., Talbot, J., Simonneau, C., Kanthou, C., and Benzakour, O. The vitamin K-dependent anticoagulant factor, protein S, inhibits multiple VEGF-A-induced angiogenesis events in a Mer- and SHP2- dependent manner // *Blood*. 2012. No. 120. P. 5073–5083.
14. Gallo, O.M.E., Morbidelli, L., Franchi, A., Fini-Storchi, I., Vergari, W.A., and Ziche, M. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1998. Vol. 90. No. 8. P. 587–96.
15. Gargett, C.E., Rogers, P.A. Human endometrial angiogenesis // *Reproduction*. 2001. No. 121. P. 181–186.
16. Gigante, A., Bruge, F., Cecconi, S., Manzotti, S., Littarru, G.P., and Tiano, L. Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs: Modulation of key effectors in mineralization and vascularization. // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015. No. 9. P. 691–701.
17. Gratton, J.P., Lin, M.I., Yu, J., Weiss, E.D., Jiang, Z.L., Fairchild, T.A., Iwakiri, Y., Groszmann, R., Claffey, K.P., Cheng, Y.C., and Sessa, W.C. Selective inhibition of tumor microvascular permeability by cavitrin blocks tumor progression in mice // *Cancer Cell*. 2003. Vol. 4. No. 1. P. 31–9.
18. Guariento, A.H., Furtado, K.S., de Conti, A., Campos, A., Purgatto, E., Carrilho, J., Shinohara, E.M., Tryndyak, V., Han, T., Fuscoe, J.C., et al. Transcriptional responses provide a new mechanistic basis for the chemopreventive effects of folic acid and tributyrin in rat liver carcinogenesis. // *International Journal of Cancer*. 2014. No. 135. P. 7–18.
19. Hoffmann, S., Rockenstein, A., Ramaswamy, A., Celik, I., Wunderlich, A., Lingelbach, S., Hofbauer, L.C., and Zielke, A. Retinoic acid inhibits angiogenesis and tumor growth of thyroid cancer cells // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007. Vol. 264. No. 1. P. 74–81.
20. Huo, Y.N., Yeh, S.D., and Lee, W.S. Effects of androgen on the folic acid-induced inhibitions of endothelial cell proliferation and migration. // *The FASEB Journal*. 2015. No. 29.
21. James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D.W., and Neubrander, J.A. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 80. No. 6. P. 1611–7.
22. Kalkunte, S., Brard, L., Granai, C.O., and Swamy, N. Inhibition of angiogenesis by vitamin D-binding protein: Characterization of anti-endothelial activity of DBP-maf // *Angiogenesis*. 2005. No. 8. P. 349–360.
23. Kisker, O., Onizuka, S., Becker, C.M., Fannon, M., Flynn, E., D'Amato, R., Zetter, B., Folkman, J., Ray, R., Swamy, N., and Pirie-Shepherd, S. Vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-maf) inhibits angiogenesis and tumor growth in mice // *Neoplasia*. 2003. Vol. 5. No. 1. P. 32–40.
24. Komi, Y., Sogabe, Y., Ishibashi, N., Sato, Y., Moriwaki, H., Shimokado, K., and Kojima, S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway // *Lab Invest*. 2010. Vol. 90. No. 1. P. 52–60.
25. Kytzia, A., Korth, H.G., Sustmann, R., de Groot, H., and Kirsch, M. On the mechanism of the ascorbic acid-induced release of nitric oxide from N-nitrosated tryptophan derivatives: scavenging of NO by ascorbyl radicals // *Chemistry*. 2006. Vol. 12. No. 34. P. 8786–97.
26. Li, W.W., Li, V.W., Hutnik, M., and Chiou, A.S. Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention. // *Journal of Oncology*. 2012. No. 2012. P. 23.
27. Lin, S.Y., Lee, W.R., Su, Y.F., Hsu, S.P., Lin, H.C., Ho, P.Y., Hou, T.C., Chou, Y.P., Kuo, C.T., and Lee, W.S. Folic acid inhibits endothelial cell proliferation through activating the cSrc/ERK 2/NFkappaB/p53 pathway mediated by folic acid receptor. // *Angiogenesis*. 2012. Vol. 15. No. 4. P. 671–6.
28. Loew, D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1996. No. 34. P. 47–50.

29. Matsubara, K., Matsumoto, H., Mizushima, Y., Lee, J.S., and Kato, N. Inhibitory effect of pyridoxal 5'-phosphate on endothelial cell proliferation, replicative DNA polymerase and DNA topoisomerase. // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 12. No. 1. P. 51-5.
30. Matsubara, K., Mori, M., Matsuura, Y., and Kato, N. Pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal inhibit angiogenesis in serum-free rat aortic ring assay // *Int J Mol Med*. 2001. Vol. 8. No. 5. P. 505-8.
31. Mikirova, N.A., Ichim, T.E., and Riordan, N.H. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid // *J Transl Med*. 2008. No. 6. P. 50.
32. Na, Y.R., Han, K.C., Park, H., and Yang, E.G. Menadione and ethacrynic acid inhibit the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway by disrupting HIF-1alpha interaction with p300 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. No. 434. P. 879-884.
33. Nussenbaum, F., Herman, I.M. Tumor angiogenesis: Insights and innovations // *Journal of Oncology*. No. 2010.
34. Pierce, R.A., Joyce, B., Officer, S., Heintz, C., Moore, C., McCurnin, D., Johnston, C., and Maniscalco, W. Retinoids increase lung elastin expression but fail to alter morphology or angiogenesis genes in premature ventilated baboons // *Pediatr Res*. 2007. Vol. 61. No. 6. P. 703-9.
35. Pourjafar, M., Saidijam, M., Mansouri, K., Ghasemibasir, H., Karimi Dermani, F., and Najafi, R. All-trans retinoic acid preconditioning enhances proliferation, angiogenesis and migration of mesenchymal stem cell *in vitro* and enhances wound repair *in vivo* // *Cell Prolif*. 2017. Vol. 50. No. 1.
36. Premkumar, V.G., Yuvaraj, S., Sathish, S., Shanthi, P., and Sachdanandam, P. Anti-angiogenic potential of CoenzymeQ10, riboflavin and niacin in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy. // *Vascular Pharmacology*. 2008. No. 48. P. 191-201.
37. Saghiri, M.A., Asatourian, A., Orangi, J., Sorenson, C.M., and Sheibani, N. Functional role of inorganic trace elements in angiogenesis – Part I: N, Fe, Se, P, Au, and Ca // *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2015. No. 96. P. 129-142.
38. Saito, A., Sugawara, A., Uruno, A., Kudo, M., Kagechika, H., Sato, Y., Owada, Y., Kondo, H., Sato, M., Kurabayashi, M., et al. All-trans retinoic acid induces *in vitro* angiogenesis via retinoic acid receptor: possible involvement of paracrine effects of endogenous vascular endothelial growth factor signaling // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. No. 3. P. 1412-23.
39. Samykutty, A., Shetty, A.V., Dakshinamoorthy, G., Kalyanasundaram, R., Zheng, G., Chen, A., Bosland, M.C., Kajdacsy-Balla, A., and Gnanasekar, M. Vitamin K2, a naturally occurring menaquinone, exerts therapeutic effects on both hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer cells. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. No. 15.
40. Savitskaya, M.A., Onischenko, G.E. Alpha-tocopheryl succinate affects malignant cell viability, proliferation, and differentiation. // *Biochemistry (Mosc)*. 2016. Vol. 81. No. 8. P. 806-18.
41. Sen, B., Johnson, F.M. Regulation of SRC family kinases in human cancers. // *Journal of Signal Transduction*. 2011. No. 1.
42. Yajnik, C.S., Deshpande, S.S., Lubree, H.G., Naik, S.S., Bhat, D.S., Uradey, B.S., Deshpande, J.A., Rege, S.S., Refsum, H., and Yudkin, J.S. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians // *J Assoc Physicians India*. 2006. No. 54. P. 775-82.
43. Yeom, C.H., Lee, G., Park, J.H., Yu, J., Park, S., Yi, S.Y., Lee, H.R., Hong, Y.S., Yang, J., and Lee, S. High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. // *J Transl Med*. 2009. No. 7. P. 70.
44. Zhang, Q., Li, Q., Chen, Y., Huang, X., Yang, I.H., Cao, L., Wu, W.K., and Tan, H.M. Homocysteine-impaired angiogenesis is associated with VEGF/VEGFR inhibition // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012. No. 4. P. 2525-35.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Андреев А.С., Камбаров С.Ю.*

Ярославская областная клиническая больница, Ярославль

УДК: 616.132.2-036.11-008.6-08

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.13.96.024

Резюме. Анализируются результаты исследований, посвящённые различным методам реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST. Подробно приводятся возможные варианты чрескожных коронарных вмешательств с разбором показаний к ним и результатов лечения. Обсуждаются материалы исследований, посвящённые выполнению коронарного шунтирования больным острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, приводятся клинические ситуации, при которых прямая реваскуляризация миокарда имеет преимущества перед чрескожным вмешательством. Подробно рассматриваются варианты коронарного шунтирования: как в условиях искусственного кровообращения с кардиоплегической остановкой сердечной деятельности, так и Off Pump Coronary Artery Bypass, показания к ним и результаты лечения.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, кардиоплегия, Off Pump Coronary Artery Bypass.

Современный подход к лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъёмом сегмента ST основывается на утверждении, что раннее восстановление кровотока по коронарным артериям, ответственным за кровоснабжение поражённого участка, уменьшает распространение ишемического повреждения миокарда и тем самым снижает риск возможных фатальных осложнений [1; 3; 6; 7; 11].

Чрескожное коронарное вмешательство при ОКС с подъёмом ST

После появления и развития техники чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и внедрения в практику антагонистов P₂/P₃ рецепторов тромбоцитов были получены убедительные данные, что ЧКВ – приоритетный способ реперфузии миокарда при остром инфаркте миокарда (ОИМ) с подъёмом ST, направленный на восстановление кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии [2; 4; 7; 19; 21].

Выполняется несколько вариантов ЧКВ: первичное, «спасительное», отсроченное, избирательное, немедленное [26].

Первичное ЧКВ – вмешательство на инфаркт-зависимой артерии, выполненное в течение 12 часов от начала ОИМ с подъёмом ST у больного, предварительно не получавшего тромболитической терапии (ТЛТ) [16]. Его роль в лечении ОКС с подъёмом ST неоспорима и подтверждается крупными рандомизированными иссле-

INVASIVE TREATMENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION

Andreyev A.S., Kambarov S.Yu.*

State Institution of Health Yaroslavl region «Yaroslavl Regional Hospital». Yaroslavl, Russia

Abstract. The article analyzes the results of studies devoted to various techniques of myocardial revascularization in acute coronary syndrome with ST-segment elevation. Detailed options are listed percutaneous coronary interventions with analysis of indications and the treatment results. Discusses research on the implementation of coronary artery bypass graft patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation are clinical situations in which direct myocardial revascularization has advantages over percutaneous intervention. Detail designs of coronary artery bypass grafting: coronary artery bypass grafting in conditions of artificial blood circulation with cardioplegic cardiac arrest and Off Pump Coronary Artery Bypass, the indications for it and the results of treatment.

Keywords: percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy, coronary bypass surgery, cardiopulmonary bypass, cardioplegia, Off Pump Coronary Artery Bypass.

дованиями, в которых отмечается снижение летальности до 7% против 9% при ТЛТ в сроки от 6 до 8 недель [19; 21]. Преимущество ЧКВ относительно ТЛТ отмечено и по частоте восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии (90% против 40–60% при ТЛТ), качеству антеградной перфузии по показателю Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), числу случаев реокклюзии rekanализованной артерии, повторных инфарктов миокарда, показателям глобальной сократимости левого желудочка и частоте геморрагических инсультов [7; 21].

«Спасительное» ЧКВ применяется после тромболитизиса у пациентов с постинфарктной стенокардией и/или нестабильной гемодинамикой [26]. Постинфарктная стенокардия является плохим прогностическим признаком и коррелирует с повышенным риском рецидива инфаркта миокарда. Таких пациентов немедленно направляют на коронароангиографию, за которой нередко следует ЧКВ [1].

Отсроченное ЧКВ применяется у пациентов после ТЛТ в период данной госпитализации и показано, если сохраняется подъём сегмента ST более чем на половину высоты максимального первоначального подъёма по ЭКГ и/или сохраняются боли ишемического генеза [18; 26].

Избирательное ЧКВ выполняется у больных после успешной ТЛТ с положительным стресс-тестом после острого периода инфаркта миокарда в течение 24 часов [26], а также пациентам, поступившим через 12–60 часов после развития симптомов, даже при отсутствии болей и

* e-mail: comp-cort@mail.ru

стабильной гемодинамике [15]. Польза ЧКВ у больных, поступивших через 3–28 дней без продолжающейся клиники ишемии миокарда с хронической окклюзией коронарной артерии, не установлена [15].

Немедленное ЧКВ относится к фармакоинвазивной стратегии [2] и применяется в случаях, когда произошла задержка с выполнением первичного ЧКВ и начало выполнения процедуры будет дольше допустимого «времени задержки, обусловленного первичным ЧКВ»: дольше 60–120 минут [14; 18]. Этот вариант ЧКВ заключается в проведении раннего тромболитика (< 2 часов от начала симптомов) с целью растворения «свежего» тромба, быстрого восстановления кровотока и ограничения зоны некроза со снижением вероятности ближайшего и отдаленного летального исхода [14], а выполненная затем ЧКВ устранист недостатки ТЛТ [2; 14; 18; 26].

Как становится понятно после изучения вариантов ЧКВ, важным прогностическим фактором в лечении ОИМ с подъемом ST является время от начала заболевания до начала лечения [13]. Летальность в течение 30 дней прямо пропорциональна длительности времени между появлением симптомов ОКС и моментом госпитализации в лечебное учреждение. Так, в группе первичного ЧКВ при поступлении в течение 1 часа смертность составила 4,7%, через 3–6 часов от начала заболевания – 5,6%, 6–12 часов – 8,5% [6; 13].

Одной из важных составляющих длительности периода «появление симптомов ОКС – начало лечения» является «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ». Это время от возможного начала ТЛТ до раздувания баллона при ЧКВ, которое вычисляется как время «дверь-баллон» – время «дверь-игла» [2]. Чем этот показатель меньше, тем ниже летальность после первичного ЧКВ [24]. Из литературы следует, что оптимальное «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» колеблется от 60 до 110–120 минут [13; 24].

Для повышения качества ЧКВ больным ОКС с подъемом ST применяется стентирование, которое позволяет с большей вероятностью избежать рестеноза инфаркт-зависимой коронарной артерии, что приводит к снижению повторных вмешательств и неблагоприятных исходов по сравнению с баллонной ангиопластикой или ТЛТ [28].

Нет достоверных данных эффективного применения атерозектомии и устройств дистальной защиты коронарного русла при первичном ЧКВ [29]. При этом лучших результатов ЧКВ достигают после выполнения тромбаспирации из целевого сосуда [17].

Так же для улучшения результатов ЧКВ при ОИМ с подъемом ST, который при этом сопровождается развитием кардиогенного шока, помимо проведения ЧКВ инфаркт-зависимой артерии в ранние сроки [6], возможно стентирование не инфаркт-зависимого коронарного русла, имеющего гемодинамически значимые стенозы [29]. Для повышения эффективности лечения данной группы больных в рекомендациях ACC/AHA, ESC, EACTS и «Показаниях к реваскуляризации миокарда» (Россий-

ский согласительный документ) указано применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) [1; 8; 27]. Однако, при проведении в 2009 году K.D. Sgawh с соавт. метаанализа [27] было выявлено большее количество летальных исходов среди пациентов с ВАБК, сопровождающей первичное ЧКВ при кардиогенном шоке, чем при ЧКВ без ВАБК. Вероятными причинами этого могли быть, как удлинение времени ишемии миокарда за счёт манипуляций по налаживанию ВАБК, так и применение ВАБК в более тяжёлых случаях [27].

Кроме этого, в проблеме лечения ОКС с подъемом ST существует два спорных вопроса, постоянно приводящих к нескончаемым дискуссиям кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов: 1) лечение ОКС с подъемом ST при поражении ствола левой коронарной артерии; 2) ОИМ с подъемом ST при многососудистом поражении [1; 2; 3; 4; 6; 8].

Коронарное шунтирование при ОКС с подъемом ST

Хотя ЧКВ является приоритетным методом лечения больных ОКС с подъемом ST, есть клинические ситуации, при которых выполнение коронарного шунтирования (КШ) может дать лучшие результаты (Рис. 1).

Такой ситуацией может стать нестабильная центральная гемодинамика, не купируемая консервативными методами лечения и механической поддержкой кровообращения (ВАБК) [1; 2; 4; 6]. Подобное осложнение ОИМ с подъемом ST является показанием к полной реваскуляризации миокарда в экстренном порядке [1; 3; 6; 11; 12; 29]. Но в этом случае метод хирургической реваскуляризации миокарда используют только по витальным показаниям и при условии неблагоприятной для ЧКВ анатомии ствола ЛКА и коронарных артерий, выраженной тяжести поражения коронарного русла (по шкале SYNTAX), которое является предиктором угрозы поражения большой площади миокарда [1; 3; 6; 7; 8]; при осложнении ОИМ с подъемом ST внутрисердечными структурными изменениями; при технической невозможности выполнения процедуры ЧКВ [1; 2; 3; 4; 6; 7; 8].

Так же при данной патологии крайне важную роль играет срочность КШ не целевых сосудов. В некоторых работах этот временной промежуток ограничивают

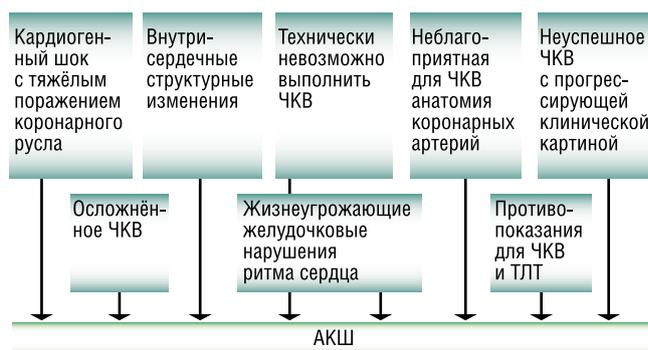


Рис. 1. Клинические случаи выполнения коронарного шунтирования при ОКС с подъемом ST

18 часами: если оперативное лечение выполняется в течение этого времени, то уровень 30-дневной летальности составит около 7%. Но при выполнении КШ позднее данного срока 30-дневная смертность возрастает до 31% [1].

При развивающемся ОИМ с подъемом ST не менее важную роль играет ревакуляризация инфаркт-зависимой артерии в течение 6–18 часов с момента её острого тромбоза [1; 3; 25]. И соблюдение этого условия приводит к снижению уровня летальности в группе этих больных примерно в 86–94% случаев [1; 3; 10; 11; 12; 25].

Важное значение для лечения данной группы пациентов имеет ВАБК, проводимая в предоперационном и раннем послеоперационном периодах, способствующая увеличению выживаемости больных до 60–75% [1; 3; 4; 6; 7; 27].

Другим значимым показанием к выполнению экстренного КШ является неуспешное ЧКВ, сопровождающееся наличием признаков нестабильности центральной гемодинамики и невозможностью её стабилизации консервативными методами лечения и механической поддержкой! (ВАБК), и/или отсутствием эффекта от антиангинальной терапии [1; 2; 3; 4; 6].

Кроме того, КШ может использоваться при осложнениях ЧКВ, приводящих к окклюзии коронарной артерии с развитием нестабильной центральной гемодинамики и/или клиники ишемии миокарда, рефрактерной к максимальной антиангинальной терапии [1; 3; 6]. При этом важным условием является длительность ишемии миокарда, обусловленная данной окклюзией коронарной артерии более 1–2 часов, так как выполнение катетерной ревакуляризации вызовет тяжёлое реперфузионное повреждение [1; 3].

Так же имеются данные о лучших результатах экстренного КШ по сравнению с другими методами реперфузии миокарда у пациентов с ОИМ с подъемом ST, осложнённого жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне стеноза ствола ЛКА $\geq 50\%$ или эквивалентного поражения коронарных артерий [9].

Ещё одна группа больных, которой показана хирургическая ревакуляризация миокарда в экстренном порядке, стоит отдельно от других по причине отсутствия для её лечения альтернативных методов. К ней относятся пациенты с продолжающимися или повторяющимися ангинозными приступами, рефрактерными к максимальной антиангинальной терапии, имеющие противопоказания к проведению ЧКВ и ТЛТ [9].

Но при возможности стабилизации центральной гемодинамики и/или положительном влиянии антиангинальных препаратов в виде купирования клиники ишемии миокарда, с целью оптимизации результатов хирургического лечения, необходимо отсрочить выполнение КШ не менее чем на 3–7 дней [9]. Встречаются рекомендации по отсрочке КШ после перенесённого ОИМ с подъемом ST до 30 и более дней [1; 6; 9]. Однако, для предотвращения некроза большого объёма миокарда первым этапом не-

обходимо выполнять ЧКВ инфаркт-зависимой артерии с соблюдением всех принципов катетерной ревакуляризации миокарда, описанных выше [2; 6; 7; 13; 16; 24]. Затем в отсроченном периоде следующим этапом проводится КШ [1; 6; 8; 9]. Такая тактика лечения особенно оправдана при выраженной тяжести поражения коронарного русла, объективно подтвержденной количественной оценкой по шкале SYNTAX; некоторых сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, хронические заболевания почек) у пациентов с множественными гемодинамически значимыми поражениями коронарных артерий, что может привести к значительному удлинению времени выполнения первичного ЧКВ с многососудистым стентированием, увеличению объёма введённого рентгеноконтрастного вещества с риском развития контрастиндуцированной почечной недостаточности, к повышению риска МАСЕ в госпитальном и отдалённом периодах; определённых клинических ситуациях (разрыв межжелудочковой перегородки, острая выраженная недостаточность митрального клапана вследствие отрыва папиллярных мышц), если удалось стабилизировать пациента консервативными методами и/или механическими средствами поддержки кровообращения (ВАБК) на фоне ЧКВ инфаркт-зависимой артерии [3; 4; 6; 8; 9; 27].

Но указанными клиническими ситуациями проблема определения показаний к КШ полностью не решается, так как далее необходимо определиться с методикой его выполнения: КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) с кардиоплегической (КП) остановкой сердечной деятельности (Рис. 2, 3) или КШ по методике Off Pump Coronary Artery Bypass (ОПСАВ или на «работающем» сердце) (Рис. 4, 5) [23].

Часть авторов считает оптимальной хирургической стратегией использование ИК с КП остановкой сердечной деятельности при проведении КШ больным ОИМ с подъемом ST, объясняя это возможностью снять гемодинамическую нагрузку с ишемизированного миокарда на время основного этапа операции и тем самым снизить

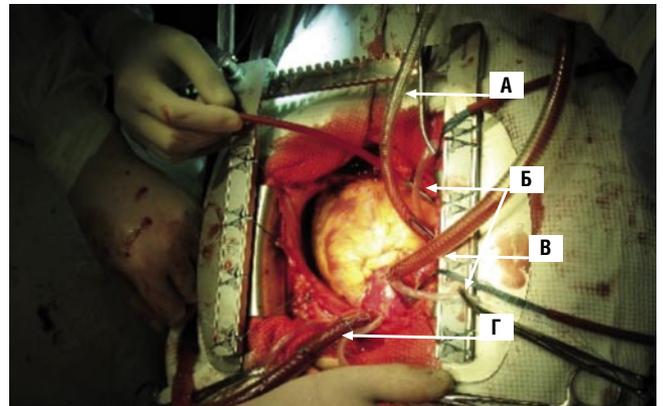


Рис. 2. Подключение аппарата ИК. А – венозная канюля в нижней полой вене; Б – обход верхней и нижней полых вен; В – венозная канюля в верхней полой вене; Г – аортальная канюля в восходящем отделе аорты

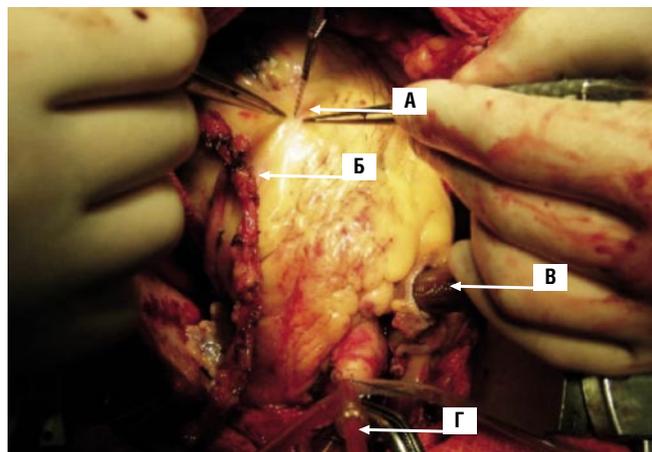


Рис. 3. Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях ИК с КП. А – артериотомия между средней и нижней третью передней нисходящей артерии; Б – мобилизованная левая внутренняя грудная артерия; В – двухпросветная венозная канюля в правом предсердии; Г – аортальная канюля в восходящем отделе аорты

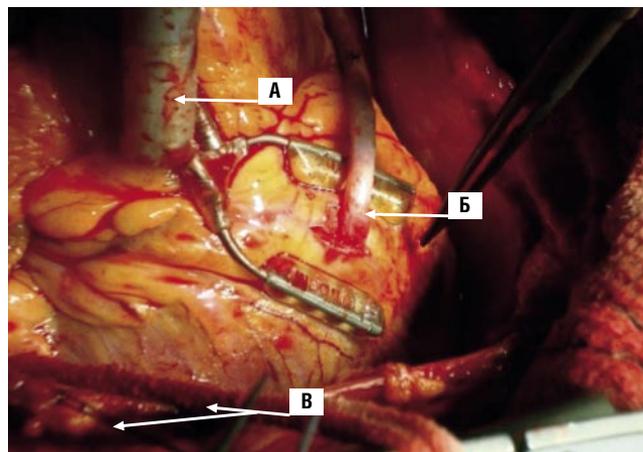


Рис. 5. OPCAB. Аутовенозное коронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии. А – система для позиционирования и стабилизации миокарда; Б – аутовенозный кондукт (большая подкожная вена); В – тракционный перикардальный шов по методу Ricardo Lima

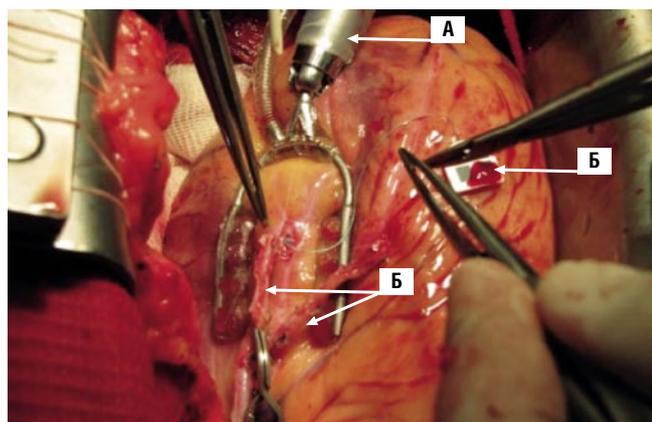


Рис. 4. OPCAB. U-образный маммарокоронарный анастомоз с ПНА и ДА. А – система для позиционирования сердца и стабилизации миокарда; Б – интракоронарный шунт; В – искусственно созданный U-образный аутоартериальный кондукт левой внутренней грудной артерии

потребность миокарда в кислороде во время окклюзии восходящего отдела аорты [1; 3; 4; 8]. Лучшие результаты получены при проведении комплексной кардиopleгии, которая состоит из тепловой кровяной (выполняется во время индукции остановки сердца и при терминальной контролируемой хирургической реперфузии) и холодной мультидозной кровяной (используется во время основного этапа операции) [1; 3; 12]. Индукция остановки сердечной деятельности при этом виде «защиты» миокарда осуществляется оксигенированной гиперосмолярной тепловой кровяной кардиopleгией, доставляемой к миокарду по комбинированной методике (антеградно + ретроградно), что способствует более эффективному восстановлению функционального состояния миокарда [1; 3; 11]. Дальнейшая «защита» миокарда (во время основного этапа операции) осуществляется холодной

кровяной кардиopleгией, выполняемой анте-ретроградно и через венозные кондукты после наложения каждого дистального анастомоза, что позволяет добиться равномерного распределения раствора по коронарным артериям и снизить потребность миокарда в кислороде, при этом обогащая его кислородом [3]. Инфузию холодной кровяной кардиopleгии принято повторять каждые 15–20 минут [1; 3]. Перед прекращением окклюзии восходящего отдела аорты в течение 2 минут проводится терминальная глобальная реперфузия тепловой кровяной кардиopleгией [3]. Далее она продолжается через шунты в течение 18–20 минут с низкой скоростью, что благоприятно сказывается на функциональном восстановлении миокарда в зоне ишемии, приводя к лучшим послеоперационным результатам [1; 3; 11]. При этом нормотермия, в условиях которой выполняется реперфузия миокарда тепловой кровяной кардиopleгией, содействует клеточному метаболизму и продукции энергии для восстановительных процессов миокарда [1; 11]. Такая реперфузия миокарда через шунты носит название контролируемой хирургической реперфузии [1; 3]. Во время её проведения выполняют наложение проксимальных анастомозов на частично отжатой восходящей аорте [1; 3]. После наложения проксимальных анастомозов и прекращения контролируемой хирургической реперфузии пускают кровотоки по шунтам, но в течение 30 минут сердце сокращается в пустом состоянии без применения катехоламинов. Это способствует дальнейшему восстановлению повреждённого миокарда [1; 3].

Многие авторы указывают, что применение вышеописанной методики хирургической реваскуляризации миокарда выгодно при нестабильной центральной гемодинамике (кардиогенном шоке), после неуспешного или осложнённого ЧКВ, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой на фоне адекватной терапии и/или рефрактерностью к макси-

мальной антиангинальной терапии, при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца [1; 3; 12]. Реже в литературе встречаются показания к КШ в условиях ИК и КП в виде гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, огибающей артерии и трёхсосудистого поражения коронарных артерий [3; 25].

Нередко встречается и противоположное мнение, заключающееся в выполнении КШ по методике ОРСАВ, особенно пациентам, у которых удалось стабилизировать показатели центральной гемодинамики терапией и/или выполнением первым этапом ЧКВ инфаркт-зависимой артерии [4; 22; 23; 25]. Предрасполагающими факторами к применению данной методики КШ являются почечная недостаточность, осложнённое ЧКВ, низкая фракция выброса левого желудочка (<30%), использование катехоламинов в минимальной дозировке перед операцией [3; 25]. Использование данной методики прямой реваскуляризации миокарда исключает или значительно снижает негативные последствия, связанные с ИК: неврологические осложнения I и II типа, активация системы комплемента, не удовлетворительная перфузия внутренних органов и тканей во время ИК, с которыми связано развитие полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [1; 3; 8; 22].

У таких больных при многососудистом КШ важно вначале сформировать маммарокоронарный анастомоз с передней нисходящей артерией при её значимом стенотическом поражении и осуществить пуск по нему кровотока [3]. И только после этого показана реваскуляризация других гемодинамически значимо поражённых коронарных артерий. Ротацию сердца необходимо проводить с помощью тракционного перикардиального шва по методу Ricardo Lima и использовать системы для позиционирования сердца и стабилизации миокарда [3]. Для предотвращения прогрессирования ишемического повреждения миокарда и снижения кровопотери во время операции необходимо применять интракоронарные шунты [3; 4]. Для улучшения визуализации анастомоза и профилактики воздушной эмболии проводить осушение постоянной инсуффляцией CO₂ [3; 4].

Важными показателями правильного выбора методики выполнения КШ являются результаты операции. Чаще результаты хирургического лечения больных ОИМ с подъёмом ST рассматриваются с двух позиций: проведение операции пациентам со стабильной и нестабильной гемодинамикой [1; 3; 7]. При анализе литературы было обнаружено превосходство в результатах при применении ОРСАВ: снижение продолжительности операции, инотропная поддержка гемодинамики требовалась реже, объём послеоперационной кровопотери меньше, а следовательно реже ревизии послеоперационной раны, ниже объём гемотрансфузии, меньше осложнений со стороны стеральной раны, короче продолжительность искусственной вентиляции лёгких, снижение неврологических осложнений I типа, короче пребывание в отделении реанимации и общая длительность госпитализации, ниже

госпитальная послеоперационная летальность [3; 8; 20; 22; 23; 25].

Не менее значимым для оценки результатов хирургической реваскуляризации миокарда является контроль уровня маркёров некроза миокарда, особенно КФК-МВ, которые у больных ОИМ с подъёмом ST, оперированных ОРСАВ, были ниже, чем после коронарного шунтирования в условиях ИК с КП [3; 5].

При этом встречаются и спорные результаты операций. Проявляются они в противоречивых данных о применении ВАБК: одни источники утверждают о более частом её применении у стабильных пациентов с ОИМ с подъёмом ST, оперированных ОРСАВ [3], другие – о редком применении у тех же больных [20]. Возможно, в первом случае это связано с частым использованием ВАБК в профилактических целях для улучшения периоперационной поддержки гемодинамики [3]. Другой спорный показатель – одинаковый объём реваскуляризации у оперированных ОРСАВ и в условиях ИК с КП при нестабильной гемодинамике [3], хотя другие авторы утверждают о меньшем количестве шунтируемых артерий у таких же больных в группе ОРСАВ [25] и однозначные данные о меньшем объёме реваскуляризации у пациентов ОРСАВ при стабильной гемодинамике [3; 22; 23]. Так же при стабильных показателях центральной гемодинамики одинаковым при обеих методиках КШ было развитие синдрома низкого сердечного выброса [3], но чаще отмечалась дисфункция шунта после ОРСАВ [3].

Не менее важными показателями были развитие фибрилляции предсердий и острой почечной недостаточности в группе с нестабильной гемодинамикой, которые реже встречались после ОРСАВ [3; 8].

Противоречивыми оказались и отдалённые результаты КШ у больных ОИМ с подъёмом ST, оперированных в стабильном состоянии: одни научные источники утверждают об одинаковой 5-тилетней выживаемости при обеих методиках КШ [22], другие – о более частых летальных исходах за этот период после ОРСАВ [23]. Рецидивы стенокардии, по мнению некоторых авторов, встречались с одинаковой частотой после обеих методик КШ [22], другие источники утверждают о меньшем количестве рецидивов стенокардии у оперированных в условиях ИК и КП [23]. А вот повторные вмешательства реже наблюдались у больных после КШ в условиях ИК и КП [22; 23].

При этом данные об отдалённых результатах лечения после обеих методик коронарного шунтирования в группе ОИМ с подъёмом ST с нестабильной гемодинамикой не различались: 5-тилетняя выживаемость, неврологические осложнения I и II типа, рецидивы клиники стенокардии, повторная реваскуляризация миокарда были сопоставимы в обеих группах (ОРСАВ и ИК с КП) [25].

Изучив литературу по инвазивному лечению больных ОКС с подъёмом ST становится понятно, что остаётся много неясных моментов в отношении показаний к применению того или иного подхода (ЧКВ или КШ). Если первичное ЧКВ не вызывает сомнений как приоритетный

метод реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии у пациентов с неосложненным течением ОИМ или при однососудистом поражении, то роль КШ в лечении ОКС с подъемом ST требует дальнейшего изучения. А при определении показаний к выполнению КШ в условиях ИК с кардиopleгией или на «работающем» сердце вообще нет единого мнения. Именно поэтому дальнейшее изучение данного вопроса является актуальной и своевременной задачей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авалиани, В.М. Коронарная хирургия при мультифокальном атеросклерозе: Руководство для врачей / В.М. Авалиани, И.И. Чернов, А.Н. Шонбин. – М., 2005. – 384 с., ил. [Avaliani, V.M. Koronarnaya hirurgiya pri multifokal'nom ateroskleroze: Rukovodstvo dlya vrachej / V.M. Avaliani, I.I. Chernov, A.N. Shonbin. – M., 2005. – 384 s., il].
2. Барбараш, Л.С. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Л.С. Барбараш, В.И. Ганюков. – Кемерово, 2012. – 230 с. [Barbarash, L.S. Organizaciya i taktika provedeniya chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva pri infarkte miokarda s pod'yotom segmenta ST / L.S. Barbarash, V.I. Ganyukov. – Кемерово, 2012. – 230 s].
3. Бокерия, Л.А. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце / Л.А. Бокерия, В.М. Авалиани, В.Ю. Мерзляков. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – 490 с., цв.ил. [Bokeriya, L.A. Aortokoronarnoe shuntirovanie na rabotayushchem serdce / L.A. Bokeriya, V.M. Avaliani, V.YU. Merzlyakov. – M.: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2008. – 490 s., cv.il].
4. Жбанов, И.В. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом / И.В. Жбанов, А.В. Молочков, С.А. Абугов и др. // Журнал Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 3. – С. 14. [Zhbanov, I.V. Rezul'taty revaskulyarizatsii miokarda u pacientov s ostrym koronarnym sindromom / I.V. Zhbanov, A.V. Molochkov, S.A. Abugov i dr. // Zhurnal Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2009. – № 3. – S. 14].
5. Кремнева, Л.В. Прогностические факторы и исходы повреждений миокарда, возникающих в связи с операцией коронарного шунтирования / Л.В. Кремнева, Ю.М. Ефанов, О.В. Абатурова и др. // Журнал кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 24–30. [Kremneva, L.V. Prognosticheskie faktory i iskhody povrezhdenij miokarda, vznikayushchih v svyazi s operaciej koronarnogo shuntirovaniya / L.V. Kremneva, YU.M. Efanov, O.V. Abaturova i dr. // Zhurnal kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2010. – № 5. – S. 24–30].
6. Крюков, Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы): Монография. / Н.Н. Крюков, Е.Н. Николаевский, В.П. Поляков – Самара, 2010. – 651 с. [Kryukov, N.N. Ishemicheskaya bolezn' serdca (sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya, profilaktiki, medicinskoj rehabilitacii, ekspertizy): Monografiya. / N.N. Kryukov, E.N. Nikolaevskij, V.P. Polyakov – Samara, 2010. – 651 s].
7. Островский, Ю.П. – Хирургия сердца. Руководство / Ю.П. Островский. – М.: Мед. лит., 2007. – 576 с., ил. [Ostrovskij, YU.P. – Hirurgiya serdca. Rukovodstvo / YU.P. Ostrovskij. – M.: Med. lit., 2007. – 576 s., il].
8. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ) / Л.А. Бокерия и др. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с. [Pokazaniya k revaskulyarizatsii miokarda (Rossijskij soglasitel'nyj dokument) / L.A. Bokeriya i dr. – M.: NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN, 2011. – 162 s].
9. Сумин, А.Н. Коронарное шунтирование в рамках острого коронарного синдрома: взгляд хирурга и кардиолога / А.Н. Сумин, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш и др. // Журнал Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 21. [Sumin, A.N. Koronarnoe shuntirovanie v ramkah ostrogo koronarnogo sindroma: vzglyad hirurga i kardiologa / A.N. Sumin, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash i dr. // Zhurnal Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2011. – № 6. – S. 21].
10. Allen, B.S. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XVI. Consistent early recovery of regional wall motion following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion / B.S. Allen, G.D. Buckberg, M. Schwariger et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1986. – Vol. 92. – P. 636–648.
11. Allen, B.S. Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion / B.S. Allen, G.D. Buckberg, F.M. Fontan et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1993. – Vol. 105. – P. 864–884.
12. Beyersdorf, F. Changing patterns of patients undergoing emergency surgical revascularization for acute coronary occlusion / F. Beyersdorf, Z. Mitrev, K. Sarai et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1993. – Vol. 106. – P. 378–380.
13. Boersma, E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients / E. Boersma // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 779–788.
14. Bonney, E. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up / E. Bonney, P.G. Steg, F. Boutitie et al. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 1598–1606.
15. Busk, M. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for 12 h. vs 12–72 h. / M. Busk, A. Kaltoft, S.S. Nielsen et al. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 1322–1330.
16. Danchin, T. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) / T. Danchin, P. Coste, P. Steg, et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 268–276.
17. De Luca, G. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials / G. De Luca, D. Dudek, G. Sardella et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 3002–3010.
18. Gershlick, A.H. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / A.H. Gershlick, A. Stephens-Lloyd, S. Hughes, K.R. et al. // The New England of Journal Medicine. – 2005. – Vol. 353. – P. 2758–2768.
19. Kalla, K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna ST-EMI registry) / K. Kalla, G. Christ, R. Karnik et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2398–2405.
20. Kaya, K. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in acute coronary syndrome: a clinical analysis / K. Kaya, R. Cavolli, A. Telli et al. // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2010. – Vol. 5. – P. 31–38.
21. Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines et al. // The Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 12–20.
22. Locker, C. Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass / Ch. Locker, R. Mohr, Y. Paz et al. // The annals of thoracic surgery. – 2003. – Vol. 76. – P. 771–777.
23. Locker, Ch. Emergency myocardial revascularization for acute myocardial infarction: survival benefits of avoiding cardiopulmonary bypass / Ch. Locker, I. Shapira, Y. Paz et al. // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2000. – Vol. 17. – P. 234–238.
24. Nallamothu, B.K. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? / B.K. Nallamothu, E.R. Bates // American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – P. 824–826.
25. Rastan, A.J. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies / A.J. Rastan, J.I. Eckenstein, B. Hentschel et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1477–1485.
26. Rogers, W.G. Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II-a trial / W.G. Rogers, D.S. Baim, J.M. Gore et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1457.
27. Sjauw, K.D. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? / K.D. Sjauw, A.E. Engstrom, M.M. Vis et al. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 459–468.
28. Stone, G.W. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, D.A. Cox et al. // The New England of Journal Medicine. – 2002. – Vol. 346. – P. 957–966.
29. Wijns, W. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin et al. // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31 (20). – P. 2501–2555.

ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ЧАСТЬ I)

Карпов О.Э., Силаева Н.А.*

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616-082.008:681.3 (470)

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.35.81.025

Резюме. Описывается история развития системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. Рассмотрены подходы к распределению объемов и механизмы финансирования высокотехнологичной медицинской помощи с позиции государственного регулирования.

Ключевые слова: здравоохранение, высокотехнологичная медицинская помощь, управление здравоохранением, медицинское страхование.

Одной из приоритетных задач в области здравоохранения и демографической политики РФ является развитие и увеличение объемов высокотехнологичной медицинской помощи, повышение ее доступности.

Высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП) – часть специализированной медицинской помощи, включающая в себя применение новых сложных и (или) уникальных методов лечения, а также ресурсоемких методов лечения с научно доказанной эффективностью, в том числе клеточных технологий, роботизированной техники, информационных технологий и методов генной инженерии, разработанных на основе достижений медицинской науки и смежных отраслей науки и техники [1]. ВМП связана не только с понятием применения современных технологий, но и с понятием высокочрезвычайной (дорогостоящей) медицинской помощи, что, в свою очередь, требует взвешенного планирования объемов и расчета финансирования. По мнению экспертов ВОЗ, именно основанная на применении новейших технологий высококачественная дорогостоящая медицинская помощь является наименее доступной для жителей всех стран мира [2], при этом именно этот вид медицинской помощи считается наиболее эффективным, приводящим к существенному и стойкому улучшению состояния здоровья и качества жизни пациента.

Специалистам хорошо известно, что система оказания ВМП начала свое формирование в период острой нехватки финансирования в здравоохранении, практически одновременно со становлением системы обязательного медицинского страхования [3; 4]. Впервые дорогостоящая медицинская помощь упоминается в нормативно-правовых документах в 1991 году. В ст. 11 Закона РФ «О медицинском страховании граждан» от 28.06.1991 г. № 1499-1

ORGANIZATION OF A SYSTEM OF HIGH-TECH MEDICAL CARE IN RUSSIA: THE HISTORY OF THE ISSUE (PART I)

Karpov O.E., Silaeva N.A.*

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The article describes the history of the evolution of the system of high-tech medical care in Russia. Approaches to distribution of volumes of medical aid and mechanisms of financing of high-tech medical aid from a viewpoint of government regulation are considered.

Keywords: healthcare, high-tech medical aid, health care management, health insurance.

указано, что финансовые средства государственной и муниципальной систем здравоохранения используются для особо дорогостоящих видов медицинской помощи [3]. При этом, ни критериев отнесения медицинской помощи к особо дорогостоящим видам, ни механизмов финансирования в указанном документе не было.

Только через год Указом Президента РФ от 26.09.1992 г. № 1137 было определено, что обновляемый список заболеваний, требующих применения дорогостоящих методов лечения, должен утверждаться ежегодно Министерством здравоохранения РФ, а их финансирование должно осуществляться из республиканского бюджета [5]. Так, в период 1992–1994 гг. Министерством здравоохранения РФ было издано несколько приказов, касающихся вопросов финансирования ВМП. Следует отметить, что на тот период времени нормативные документы не содержали порядок, регламентирующий оказание ВМП, маршрутизацию пациентов, в них не были представлены перечень медицинских учреждений, оказывающих ВМП, требования к данным учреждениям, порядок отчетности и учета оказанной ВМП.

Приказ Минздрава от 02.10.1992 № 263 «О мерах по развитию здравоохранения в РФ», во исполнение п. 2 Указа Президента (№ 1137 от 26.09.1992) поручает заместителям министра здравоохранения РФ разработать порядок целевого финансирования и список дорогостоящих видов медицинской помощи, целевое финансирование которых предусмотрено из республиканского бюджета [6]. В результате появился новый вид медицинской помощи. В отличие от других видов медицинской помощи, дорогостоящие её виды должны финансироваться из федерального бюджета и оказываться только в федеральных специализированных медицинских учреждениях [7].

* e-mail: nmhc@mail.ru

В середине 1993 г. вышел приказ МЗ РФ от 21.05.1993 г. № 146 «Об утверждении перечня видов медицинской помощи, профилактических, лечебно-диагностических мероприятий, входящих в базовую программу обязательного медицинского страхования различных контингентов населения РФ на 1993 год» [8]. Этот приказ утверждал Перечень видов медицинской помощи, профилактических, лечебно-диагностических мероприятий, входящих в Базовую программу обязательного медицинского страхования различных контингентов населения РФ на 1993 год, а также методические рекомендации по экономическому обоснованию указанного Перечня видов медицинской помощи и их объемов. Перечень включал в себя минимальный объем медицинских услуг по 29 медицинским специальностям, реализуемых на всей территории РФ в соответствии с договорами обязательного медицинского страхования. Приказом было предусмотрено, что органы управления Республик в составе Федерации, краев, областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга самостоятельно могут определять перечень и порядок финансирования дорогостоящих видов медицинской помощи, включенных в Перечень либо из муниципального бюджета здравоохранения, либо из Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) через систему медицинского страхования. Согласно данному приказу, порядок финансирования медицинской помощи, включенной в вышеуказанный Перечень, страховыми медицинскими компаниями из средств системы ОМС устанавливается территориальными фондами ОМС. Этот механизм финансирования не учитывал утвержденные отдельным Перечнем 8 видов дорогостоящих кардиохирургических операций особой сложности и 3 вида операций по пересадке органов и тканей (Приложение № 2 к Приказу). Для этих видов ВМП был предусмотрен отдельный механизм финансирования из республиканского бюджета.

В 1994 году МЗ РФ издало приказ № 73 «О порядке финансирования и расходования ассигнований, выделяемых из Федерального бюджета РФ на проведение дорогостоящих видов медицинской помощи, и контроля за их использованием» [9], согласно которого руководителям федеральных государственных учреждений, оказывающих дорогостоящую медицинскую помощь, рекомендовалось самостоятельно разработать «Положение об использовании средств, выделяемых на дорогостоящее лечение, согласно перечня заболеваний», но сам перечень заболеваний в этом приказе представлен не был. Финансирование проводилось по факту выполненных объемов с 25% авансовым платежом и трехкратной периодичностью (6 месяцев – 9 месяцев – 1 год).

В период 1995–1997 гг. новых документов, регламентирующих оказание дорогостоящих видов медицинской помощи в федеральных специализированных медицинских учреждениях, издано не было.

Только в 1998 году вышел первый наиболее значимый документ, регламентирующий порядок оказания

дорогостоящей медицинской помощи, маршрутизацию пациентов, перечень видов медицинской помощи, перечень медицинских учреждений, оказывающих ВМП и порядок целевого финансирования из республиканского бюджета. Это приказ МЗ РФ от 29.01.1998 г. № 30 «О мерах по упорядочению организации медицинской помощи населению РФ в клиниках федеральных учреждений здравоохранения» [10]. В нем были предусмотрены разделы: «Положение о порядке направления, отбора и вызова больных на лечение в учреждения здравоохранения федерального подчинения», «Перечень видов дорогостоящей медицинской помощи», «Перечень научно-исследовательских медицинских учреждений и центров Минздрава России и РАМН, выполняющих высокотехнологичные виды медицинской помощи, финансируемые из республиканского бюджета РФ», разрешенные виды такой помощи, временные учетные формы «Лист ожидания госпитализации» и «Отчет о дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи».

Также в 1998 году впервые дорогостоящие виды медицинской помощи вошли в Программу государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи, утвержденную Постановлением Правительства РФ от 11.09.1998 № 1096 [11]. Важно отметить, что в последующем, нормативные акты, регулирующие вопросы оказания ВМП издавались уже ежегодно.

В целях обеспечения внедрения в медицинскую практику современных достижений в области медицины высоких технологий в 1998 г. также было издано постановление Правительства РФ № 1391 «О федеральной целевой программе «Медицина высоких технологий» [12]. Эта программа включала в себя два этапа. На первом этапе (1999–2001 годы) предусматривалось создание «Института хирургии высоких технологий» – головного учреждения по проблеме; развитие и укрепление материально-технической базы научных и практических учреждений здравоохранения, подготовка медицинского и технического персонала, научная разработка новых медицинских технологий и их стандартизация, разработка основных мероприятий по информационному обеспечению учреждений, участвующих в реализации Программы. На втором этапе (2002–2007 годы) планировалось внедрение высоких медицинских технологий, прежде всего кардио- и нейрохирургических, в лечебно-профилактические учреждения, расположенные в субъектах РФ, их дооснащение современным медицинским оборудованием, в том числе телекоммуникационными системами. На реализацию программы из средств федерального бюджета предусматривается выделение более 3 млрд руб. и ожидалось, что результатом станет улучшение основных показателей здоровья населения РФ.

В 1999 году вышел новый приказ Министерства здравоохранения № 220 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в федеральных учреждениях здравоохранения» [13]. Этот приказ утверждал механизм дополнительного

финансирования ВМП за пролеченного больного по профилям медицинской помощи на основе единой для всех учреждений балльной шкалы доплат, а также вводил новую форму отчета о количестве пролеченных больных (отдельно для детей и взрослых) в федеральных учреждениях здравоохранения в субъектах РФ.

С 2000-х годов начался новый этап развития системы ВМП в РФ. Впервые было введено понятие «квота» – учетная единица объема оказания ВМП. Квоты распределялись с учетом профилей медицинской помощи по субъектам РФ в соответствии с приложениями № 4 и № 6 к Приказу МЗ РФ и РАМН от 10.07.2000 г. № 252/50 [14]. Также приказ содержал перечень высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи (107 наименований), перечень федеральных медицинских учреждений, оказывающих указанную помощь (46 – находящихся в ведении МЗ РФ и 21 – в ведении РАМН). Важным и социально значимым аспектом стал п.1.1. этого приказа «Не допускать необоснованного отказа (направление в другое профильное медицинское учреждение) в оказании ВМП больным субъектов РФ, закрепленных за медицинским учреждением федерального подчинения.

Совместным приказом Минздрава России и РАМН от 28.02.2000 № 70/14 «О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» [15] были утверждены «Методически указания по совершенствованию оплаты медицинских услуг и расходованию финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения». Согласно этим методическим указаниям определено, что предметом взаимодействия МЗ и федеральной медицинской специализированной организации является формирование и выполнение заказа Минздрава РФ на оказание специализированной медицинской помощи населению субъектов РФ за счет средств федерального бюджета на основе приведения в соответствие плановых размеров бюджетных ассигнований с плановыми объемами медицинской помощи. Согласно данному приказу, плановый объем помощи в стоимостном выражении определяется каждым учреждением на основе тарифов на медицинские услуги данного учреждения, разработанных самим учреждением и утвержденных специально созданной для этих целей тарифной комиссией МЗ РФ и РАМН. Этим приказом были утверждены также методические рекомендации по расчету стоимости медицинских услуг, финансируемых за счет бюджета. Рекомендации предусматривали, что все бюджетное финансирование федеральных клиник должно быть переведено на оплату за пролеченного больного. Таким образом, основная концепция приказа МЗ РФ и РАМН от 28.02.2000 № 70/14 заключалась в том, что государство предъявляет требования к федеральным учреждениям здравоохранения в пределах объемов деятельности, обеспеченных финансовыми ресурсами государства, а главным экономическим инструментом при этом становится тариф на медицинские услуги [16].

В последующие годы ежегодно издавались совместные приказы МЗ РФ и РАМН, регламентирующие перечень видов ВМП, перечень федеральных медицинских организаций, оказывающих ВМП. Так, совместным приказом МЗ РФ и РАМН от 14.05.2001 г. № 147/43 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» утверждено: «Положение о порядке направления больных в федеральные медицинские учреждения»; «Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи», включающий 111 видов ВМП; «Перечень федеральных специализированных медицинских учреждений» (48 – Минздрава России и 23 – РАМН); «Примерное закрепление субъектов РФ за медицинскими учреждениями федерального подчинения по оказанию высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи» и форма учета числа пролеченных больных [17]. Последующими совместными МЗ РФ и РАМН от 20.02.2002 г. № 50/14 и от 28.02.2003 г. № 69/22 установлено уже 132 вида ВМП и 80 федеральных специализированных медицинских учреждений Минздрава и РАМН (57 – МЗ РФ и 23 – РАМН) [18; 19].

Правительством РФ 6 мая 2003 года было принято постановление № 255 «О разработке и финансировании выполнения заданий по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи и контролю за их реализацией». На основании данного постановления утверждено, что федеральным специализированным медицинским учреждениям выделение объемов высокотехнологичной медицинской помощи как в финансовых, так и в числе пролеченных должно осуществляться в виде государственного задания [20].

В октябре 2005 года было проведено заседание Президиума Государственного Совета РФ, посвященное формированию государственного задания федеральных медицинских организаций на оказание ВМП за счет средств федерального бюджета. Президентом РФ было дано соответствующее поручение Правительству РФ. Во исполнение этого поручения, Минздравсоцразвития России начало проводить формирование соответствующей нормативной правовой базы, разработку и утверждение государственного задания на оказание гражданам страны ВМП за счет средств федерального бюджета, а также организацию деятельности медицинских учреждений по выполнению указанного задания [16].

Важным этапом в обеспечении населения ВМП явилась реализация приоритетного национального проекта «Здоровье». Одно из направлений проекта «Здоровье» – «Обеспечение населения дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощью» было направлено на увеличение доступности для населения и качества данного вида медицинской помощи. В рамках реализации данного проекта планировалось значительно увеличить удовлетворенность населения дорогостоящей

(высокотехнологичной) медицинской помощью за счет увеличения объемов целевых средств, выделяемых из федерального бюджета, строительства новых центров высоких медицинских технологий, совершенствования порядка предоставления населению ВМП. В рамках реализации проекта в 2006 г. начато строительство центров по оказанию ВМП в 14 субъектах Российской Федерации [21]. Так же были разработаны медицинские стандарты оказания видов ВМП для работы в рамках государственного задания, на основании которых определена единая стоимость оказания медицинской услуги, всего утверждено 308 стандартов. На основе разработанных стандартов оказания ВМП Приказом Министерства здравоохранения и социального развития России от 29 марта 2006 № 220 утвержден перечень видов ВМП, оказываемой за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Росздраву, ФМБА и РАМН [21]. Из 272 позиций, сгруппированных по 20 основным профилям, утверждено государственное задание по оказанию ВМП гражданам РФ, процедура согласования распределения планового количества больных субъектов РФ в подведомственных федеральных специализированных медицинских учреждениях, примерная форма соглашения о выполнении государственного задания по оказанию ВМП гражданам РФ и др. На основе стандартов оказания ВМП впервые были рассчитаны и утверждены единые для всех федеральных медицинских учреждений нормативы финансовых затрат на оказание ВМП по каждому из её профилей. Основным документом, регламентирующим оказание ВМП, стало государственное задание (ГЗ), которое устанавливает: гарантированный объем ВМП, финансовое обеспечение которой осуществляется за счет ассигнований федерального бюджета; перечень медицинских учреждений, участвующих в выполнении государственного задания; профили и виды ВМП, оказываемые в рамках задания; распределение плановых объемов ВМП в виде показателей по числу пролеченных больных; нормативы финансовых затрат на оказание ВМП; порядок направления граждан РФ для оказания ВМП. При формировании ГЗ учитывались следующие показатели:

- потребность населения в оказании ВМП, предоставленная органами исполнительной власти субъектов РФ в сфере здравоохранения;
- мощность федеральных медицинских специализированных организаций, принимающих участие в реализации ГЗ;
- норматив финансовых затрат в разрезе профилей и видов медицинской помощи;
- размер бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на финансирование ВМП.

Указом Президента РФ от 30 июня 2006 № 658 «О Федеральном агентстве по высокотехнологичной медицинской помощи» был создан новый федеральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения, осу-

ществляющим функции по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в сфере разработки и реализации современных медицинских технологий, новых методов диагностики и организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи – Росмедтехнологии [23]. В ведение Федерального агентства по ВМП переданы основные федеральные специализированные медицинские учреждения, ведущие, в том числе, научную деятельность и последиplomную подготовку медицинских работников и научных кадров высшей квалификации. Подчеркнем, что именно этим федеральным органом впервые был реализован комплекс новых организационных мероприятий в сфере высоких медицинских технологий с применением сбалансированных подходов внутреннего и внешнего регулирования. При распределении объемов государственного задания между медицинскими организациями формировался резервный фонд объемов ВМП. При выполнении федеральной медицинской организацией выделенных объемов ГЗ плановые показатели для этой медицинской организации увеличивались на очередной отчетный период в пределах плановых резервных объемов ВМП. Таким образом, медицинские организации были экономически заинтересованы выполнить выделенные объемы государственного задания на оказание ВМП в полном объеме – внутреннее регулирование. Внешнее регулирование было основано на ежеквартальном анализе показателей, а также результатах оказания ВМП и управления плановыми резервными объемами помощи. Разработанные и частично внедренные Федеральным агентством по ВМП организационные мероприятия, были направлены на реализацию главной цели – повышение доступности для граждан РФ дефицитных видов ВМП.

Указом Президента РФ от 12.05.2008 г. № 724 «Вопросы системы и структуры федеральных органов исполнительной власти» были упразднены Росмедтехнологии, в ведении которых находились федеральные клиники с коечным фондом более 80% всех мощностей, использующиеся для оказания ВМП населению РФ [24]. Федеральные специализированные медицинские учреждения и функции по организации и контролю оказания ВМП гражданам РФ были переданы МЗ РФ. С этого момента произошли существенные изменения в механизме планирования объемов ГЗ: при распределении объемов ГЗ более не предусматривалось выделение резервного фонда объемов с резервным финансированием, а в основу распределения дополнительных объемов легли заявки от медицинских учреждений.

В период с 2002 по 2007 гг. число пролеченных больных в федеральных медицинских учреждениях, выполняющих ВМП, увеличилось с 94,1 тыс. человек до 160,1 тыс. человек, а число федеральных медицинских учреждений, оказывающих ВМП, выросло с 73 до 93. Важно отметить, что увеличение объемов и повышение доступности ВМП национальным проектом «Здоровье» предусматривалось только за счет строительства сети новых центров высоких

медицинских технологий и модернизации существующих специализированных федеральных учреждений. В последующих Постановлениях Правительства РФ, в том числе в № 266 от 05.05.2007 г., предусматривалась возможность оказания ВМП на уровне субъекта федерации и в муниципальном здравоохранении за счет целевых субсидий федерального бюджета [25]. После принятия указанных документов впервые ВМП стала оказываться в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований. По некоторым данным, распределение объемов фактически оказанной дорогостоящей и высокотехнологичной медицинской помощи между федеральными и территориальными медицинскими учреждениями составляло 27% и 73%, соответственно [26].

Таким образом, в рассматриваемый период времени произошло стратегически важное выделение дорогостоящих высокотехнологичных методов лечения в отдельное направление с определением порядка планирования и финансирования. Безусловно, эти действия способствовали значительному росту объемов оказания ВМП и повышению доступности этого вида медицинской помощи для граждан РФ.

Однако, несмотря на темпы внедрения новых технологий и предпринятые меры по повышению доступности ВМП, потребность в видах ВМП среди граждан РФ неуклонно продолжает расти.

Рост объемов ВМП, в том числе в результате внедрения новых технологий и расширения перечня видов ВМП, приводит к значительному увеличению объемов финансирования. В связи с чем, на фоне дефицита финансирования отрасли в целом, особенно актуальной проблемой становится рациональное использование имеющихся ресурсов здравоохранения и поиск новых механизмов и источников оплаты ВМП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 18.05.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»/ Статья 3 // Опубликован на официальном интернет-портале <https://www.rosminzdrav.ru>. [Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 18.05.2015) «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii»/ Stat'ya 3 // Opublikovan na oficial'nom internet-portale <https://www.rosminzdrav.ru>].
2. World Health Organization. Programme Budget 2014-2015 // http://www.whogis.com/about/resources_planning/PB14-15_en.pdf (дата проверки 14.05.2018).
3. Закон РСФСР от 28 июня 1991 г. № 1499-1 «О медицинском страховании граждан в РСФСР» // (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91/) (дата проверки 14.05.2018). [Zakon RSFSR ot 28 iyunya 1991 g. № 1499-1 «O medicinskom strahovanii grazhdan v RSFSR» // (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91/) (data proverki 14.05.2018)].
4. Постановление Правительства РФ от 23.01.1992 г. № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР» с Положениями «О страховых медицинских организациях» и «О порядке выдачи лицензий на право заниматься медицинским страхованием» // http://base.garant.ru/5137668/#block_2000. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 23.01.1992 g. № 41 «O merah po vypolneniyu Zakona RSFSR "O medicinskom strahovanii grazhdan v RSFSR" s Polozheniyami "O strahovyh medicinskih organizacijah" i "O poryadke vydachi licenzij na pravo zanimat'sya medicinskim strahovaniiem" // http://base.garant.ru/5137668/#block_2000].
5. Указ Президента РФ от 26.09.1992 г. № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации» // <http://base.garant.ru/4176068/>. [Ukaz Prezidenta RF ot 26.09.1992 g. № 1137 «O merah po razvitiyu zdravoohraneniya v Rossijskoj Federacii" // <http://base.garant.ru/4176068/>].
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.10.1992 г. № 263 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации» // <http://base.garant.ru/4170767/>. [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 02.10.1992 g. № 263 «O merah po razvitiyu zdravoohraneniya v Rossijskoj Federacii" // <http://base.garant.ru/4170767/>].
7. Кочетов, Д.М. Нормативно-правовое обеспечение организации оказания населению высокотехнологичной медицинской помощи / Д.М. Кочетов, Ю.И. Григорьев // Медицинское право. – 2011. – № 5 (сентябрь-октябрь). [Kochetov, D.M. Normativno-pravovoe obespechenie organizacii okazaniya naseleniyu vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi / D.M. Kochetov, YU.I. Grigor'ev // Medicinskoje pravo. – 2011. – № 5 (sentyabr-oktyabr)].
8. Приказ МЗ РФ от 21.05.1993г. № 146 «Об утверждении перечня видов медицинской помощи, профилактических, лечебно-диагностических мероприятий, входящих в базовую программу обязательного медицинского страхования различных контингентов населения РФ на 1993 год» // <http://base.garant.ru/4170540/>. [Prikaz MZ RF ot 21.05.1993g. № 146 «Ob utverzhdenii perechnya vidov medicinskoj pomoshchi, profilakticheskikh, lechebno-diagnosticheskikh meropriyatij, vkhodyashchih v bazovuyu programmu obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya razlichnyh kontingentov naseleniya RF na 1993 god" // <http://base.garant.ru/4170540/>].
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.04.1994г. № 73 «О порядке финансирования и расходования ассигнований, выделяемых из Федерального бюджета Российской Федерации на проведение дорогостоящих видов медицинской помощи, и контроля за их использованием» // <http://base.garant.ru/12184279/>. [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RF ot 10.04.1994g. № 73 «O poryadke finansirovaniya i rashodovaniya assignovaniy, vydelyaemyh iz Federal'nogo byudzheta Rossijskoj Federacii na provedenie dorogostoyashchih vidov medicinskoj pomoshchi, i kontrolya za ih ispol'zovaniem" // <http://base.garant.ru/12184279/>].
10. Приказ Минздрава России от 29.01.1998г. № 30 «О мерах по упорядочению организации медицинской помощи населению РФ в клиниках федеральных учреждений здравоохранения» // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=278761#044675091335413764>. [Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.01.1998g. № 30 «O merah po uporyadocheniyu organizacii medicinskoj pomoshchi naseleniyu RF v klinikah federal'nyh uchrezhdenij zdravoohraneniya" // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=278761#044675091335413764>].
11. Постановление Правительства РФ от 11.09.1998 г. № 1096 (ред. от 24.07.2001) «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи» // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20295/. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 11.09.1998 g. № 1096 (red. ot 24.07.2001) «Ob utverzhdenii Programmy gosudarstvennyh garantij okazaniya grazhdanam Rossijskoj Federacii besplatnoj medicinskoj pomoshchi" // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20295/].
12. Постановление Правительства РФ от 25.11.1998 г. № 1391 «О Федеральной целевой программе «Медицина высоких технологий» // <http://base.garant.ru/12113830/>. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 25.11.1998 g. № 1391 «O Federal'noj celevoj programme "Medicina vysokih tekhnologij" // <http://base.garant.ru/12113830/>].
13. Приказ Министерства здравоохранения от 07.06.1999 г. № 220 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в федеральных учреждениях здравоохранения» // (<http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=285997&dst=100001/#0400564556129162>). [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya ot 07.06.1999 g. № 220 «Ob organizacii okazaniya vysokotekhnologichnyh (dorogostoyashchih) vidov medicinskoj pomoshchi v federal'nyh uchrezhdeniyah zdravoohraneniya" // (<http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=285997&dst=100001/#0400564556129162>)].
14. Приказ МЗ РФ и РАМН от 10.07.2000г. № 252/50 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <https://zakonbase.ru/content/base/41764>. [Prikaz MZ RF i RAMN ot 10.07.2000g. № 252/50 «Ob organizacii okazaniya vysokotekhnologichnyh (dorogostoyashchih) vidov medicinskoj pomoshchi v uchrezhdeniyah zdravoohraneniya federal'nogo podchineniya" // <https://zakonbase.ru/content/base/41764>].
15. Приказ МЗ РФ и РАМН от 28.02.2000 № 70/14 «О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&>

- base=EXP&n=290507#04517270145402432. [Приказ МЗ РФ и РАМН от 28.02.2000 № 70/14 «О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=290507#04517270145402432>].
16. Перхов, В.И. Современные аспекты обеспечения населения РФ высокотехнологичной медицинской помощью / В.И. Перхов // Здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 29–38. [Perhov, V.I. Sovremennye aspekty obespecheniya naseleniya RF vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi / V.I. Perhov // Zdravoohranenie. – 2010. – № 2. – С. 29–38].
 17. Приказ МЗ РФ и РАМН от 14.05.2001 г. № 147/43 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=296999#09562998711280377>. [Приказ МЗ РФ и РАМН от 14.05.2001 г. № 147/43 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=296999#09562998711280377>].
 18. Приказ МЗ РФ и РАМН от 20.02.2002 г. № 50/14 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://base.garant.ru/4178206/>. [Приказ МЗ РФ и РАМН от 20.02.2002 г. № 50/14 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» // <http://base.garant.ru/4178206/>].
 19. Приказ МЗ РФ и РАМН от 28.02.2003 г. № 69/22 «О внесении изменений и дополнений в приказ МЗ РФ и РАМН от 20.02.2012 № 50/14» // <http://base.garant.ru/4179015/>. [Приказ МЗ РФ и РАМН от 28.02.2003 г. № 69/22 «О внесении изменений и дополнений в приказ МЗ РФ и РАМН от 20.02.2012 № 50/14» // <http://base.garant.ru/4179015/>].
 20. Постановление Правительства РФ от 06.05.2003 № 255 «О разработке и финансировании выполнения заданий по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи и контролю за их реализацией» // <http://base.garant.ru/4179197/>. [Postanovlenie Pravitel'stva RF от 06.05.2003 № 255 «O razrabotke i finansirovaniy vypolneniya zadaniy po obespecheniyu gosudarstvennyh garantij okazaniya grazhdanam RF besplatnoj medicinskoj pomoshchi i kontrolyu za ih realizaciej» // <http://base.garant.ru/4179197/>].
 21. Постановление правительства РФ от 20.03.2006 г. № 139 «О строительстве федеральных центров высоких медицинских технологий» // <http://base.garant.ru/4182403/>. [Postanovlenie pravitel'stva RF от 20.03.2006 г. № 139 «O stroitel'stve federal'nyh centrov vysokih medicinskih tekhnologij» // <http://base.garant.ru/4182403/>].
 22. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития России от 29.03.2006 г. № 220 «Об оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук, во II-IV кварталах 2006 г. и I квартале 2007 г.» (ред. от 31.12.2006) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59805/. [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития России от 29.03.2006 г. № 220 «Ob okazanii vysokotekhnologichnyh vidov medicinskoj pomoshchi za schet sredstv federal'nogo byudzheta v federal'nyh specializirovannyh medicinskih uchrezhdeniyah, podvedomstvennyh Federal'nomu agentstvu po zdravoohraneniyu i social'nomu razvitiyu, Federal'nomu mediko-biologicheskomu agentstvu i Rossijskoj akademii medicinskih nauk, vo II-IV kvartalah 2006 g. i I kvartale 2007 g.» (red. ot 31.12.2006) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59805/].
 23. Указ Президента РФ от 30.06.2006 г. № 658 «О Федеральном агентстве по высокотехнологичной медицинской помощи» // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61257/. [Ukaz Prezidenta RF от 30.06.2006 г. № 658 «O Federal'nom agentstve po vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi» // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61257/].
 24. Указ Президента РФ от 12.05.2008 г. № 724 «Вопросы системы и структуры федеральных органов исполнительной власти» (ред. От 23.11.2016) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76855/. [Ukaz Prezidenta RF от 12.05.2008 г. № 724 «Voprosy sistemy i struktury federal'nyh organov ispolnitel'noj vlasti» (red. Ot 23.11.2016) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76855/].
 25. Постановление Правительства РФ от 05.05.2007 г. № 266 «Об оказании ВМП гражданам РФ за счет средств федерального бюджета» // <http://base.garant.ru/12153304/>. [Postanovlenie Pravitel'stva RF от 05.05.2007 г. № 266 «Ob okazanii VMP grazhdanam RF za schet sredstv federal'nogo byudzheta» // <http://base.garant.ru/12153304/>].
 26. Пивень, Д.В. О формировании регионального компонента организации оказания дорогостоящей и высокотехнологичной медицинской помощи / Д.В.Пивень, П.Е. Дудин // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 5. – С. 29–34. [Piven', D.V. O formirovaniy regional'nogo komponenta organizacii okazaniya dorogostoyashchej i vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi / D.V.Piven', P.E. Dudin // Menedzher zdravoohraneniya. – 2007. – № 5. – С. 29–34].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Ханалиев Б.В.*, Магомедов А.М., Матвеев С.А., Магомедов Ш.С.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.65-089.87-06:621.865.8
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.93.93.026

Резюме. Представлен обзор литературы по осложнениям робот-ассистированной радикальной простатэктомии. На основании анализа сформированы основные группы осложнений оперативного вмешательства, приведена частота их встречаемости и ранжирование по степени тяжести. Отдельно рассмотрены факторы, влияющие на частоту развития осложнений и повторных госпитализаций.

По результатам сделан ряд выводов: в периоперационном периоде преобладают осложнения легкой степени тяжести, самое частое интраоперационное осложнение - повреждение внутренних органов, интраоперационная кровопотеря редко превышала 300 мл, самые частые причины повторных госпитализаций - инфекционные осложнения и лимфоцеле.

Ключевые слова: робот-ассистированная радикальная простатэктомия, осложнения, рак предстательной железы.

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия – современный метод хирургического лечения рака предстательной железы [2]. Его эффективность была неоднократно подтверждена при сравнении с открытой и лапароскопической простатэктомией как в мультицентровых, так и в рандомизированных исследованиях [26; 38]. Основными преимуществами данной методики для пациента являются: уменьшение продолжительности госпитализации и послеоперационной реабилитации, снижение частоты гемотрансфузий, периоперационных осложнений, послеоперационной инконтиненции [34; 38].

Для операционной бригады можно выделить следующие преимущества:

- 1) объемное изображение, позволяющее лучше ориентироваться в пространстве операционного поля;
- 2) большие манипуляционные возможности в условиях узкого замкнутого пространства малого таза;
- 3) возможность одновременного рассечения тканей с коагуляцией сосудов;
- 4) уменьшение численности операционной бригады (один хирург и один ассистент);
- 5) снижение нагрузки на операционную бригаду [6].

Несмотря на преимущества, не было выявлено достоверного различия в частоте встречаемости биохимического рецидива и позитивного хирургического края при сравнении с открытой и лапароскопической радикальной простатэктомией [5; 26].

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS UNDERGOING ROBOTIC-ASSISTED PROSTATECTOMY

Hanaliyev B.V.*, Magomedov A.M., Matveev S.A., Magomedov Sh.S.
Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The article presents the results of a review of the literature on complications of robot-assisted radical prostatectomy. Based on the analysis, the main groups of complications of surgery are formed, the frequency of their occurrence and ranking by severity are given. The factors influencing the frequency of complications and repeated hospitalizations are considered separately.

According to the results, a number of conclusions were made: in the perioperative period, complications of mild severity predominate; the most frequent intraoperative complication is damage to internal organs; intraoperative blood loss rarely exceeded 300 ml; the most common causes of repeated hospitalizations are infectious complications and lymphocele.

Keywords: robot-assisted radical prostatectomy, complications, prostate cancer.

Основные группы осложнений, связанные непосредственно с выполнением оперативного вмешательства:

1. Осложнения, вызванные положением пациента на операционном столе. К ним можно отнести невропатии нижних конечностей и плечевого сплетения. В первом случае для обеспечения стыковки рук робота проводилась гиперэкстензия бедра, приводящая к компрессии бедренного нерва под паховой связкой [30]. Плексит плечевого сплетения являлся следствием давления плечевых валиков при операционном положении на область сплетения на фоне длительной продолжительности оперативного вмешательства при инициальном хирургическом опыте [1]. Также к осложнениям, связанным с положением Тренделенбурга и пневмоперитонеумом, приводящим к повышению интраабдоминального давления, можно отнести легочные осложнения, проявляющиеся в интраоперационном снижении сатурации и формировании послеоперационных ателектазов [16; 29], компартмент-синдром [38].
2. Кровотечение, повлекшее за собой переливание крови. Во многих исследованиях [7; 24; 25; 36] объем интраоперационной кровопотери редко превышал 300 мл, что обусловлено хорошей трехмерной визуализацией операционного поля и повышением интраабдоминального давления вследствие инсuffляции газа во время операции. Обычно сообщается о потребностях в переливании не более чем в 2% от общего числа осложнений [17; 20].

* e-mail: nmhc@mail.ru

3. Повреждение прямой кишки. Вероятность развития данного осложнения невысока, однако есть данные с такими наблюдениями [9; 24]. Это осложнение, как правило, выявлялось и устранялось интраоперационно [21; 23; 28].
4. Тромбоэмболия. Частота тромбоэмболических осложнений после робот-ассистированной простатэктомии ниже по сравнению с открытой хирургией благодаря быстрой послеоперационной мобилизации пациентов и положению Тренделенбурга, что уменьшает венозный застой в нижних конечностях [35]. Также необходимо учитывать современные подходы к профилактике данного грозного осложнения.
5. Конверсия в открытую операцию. В большинстве случаев необходимость конверсии возникает при малом опыте хирурга, а на фоне приобретения необходимой практики частота встречаемости данного осложнения практически полностью исчезает [4; 13; 22; 39].
6. Осложнения, связанные с зоной анастомоза. Как правило, к ранним послеоперационным осложнениям относится нарушение герметичности анастомоза, приводящее к увеличению времени катетеризации мочевого пузыря и дренирования малого таза, а в отдельных случаях – к установке эпицистостомы на фоне катетеризации мочевого пузыря [27]. Другое осложнение – стеноз шейки мочевого пузыря, встречается в позднем послеоперационном периоде и может быть связано с недостаточно качественным сопоставлением слизистых оболочек при формировании анастомоза [14]. Некоторые исследователи отмечают прямую корреляционную связь между несостоятельностью анастомоза в раннем послеоперационном периоде и формированием стеноза в дальнейшем [9]. В отдельных случаях описывается такое позднее осложнение, как миграция клипсы в мочевой пузырь или в просвет уретры из зоны везикоуретроанастомоза [3; 31].
7. Повреждение кишечника и крупных сосудов. При осуществлении доступа к предстательной железе, а также при установке троакаров существует вероятность интраоперационного повреждения внутренних органов, что потребует дополнительных хирургических манипуляций, а в отдельных случаях, гемотрансфузии и конверсии в открытую операцию [24; 25]. Незамеченные повреждения кишечника могут приводить к формированию межкишечного абсцесса или перитонита [9].
8. Длительная лимфорей и формирование лимфоцеле. В случае удаления тазовых лимфатических узлов лимфорей являлась одним из самых частых осложнений [9; 32].
9. Динамическая паралитическая кишечная непроходимость. К её основным причинам можно отнести операционную травму, послеоперационную гипокалиемию и развитие перитонита, как инфекционного, так и асептического вследствие хирургических манипуляций [10].

По данным мета-анализов [25; 34], крупных обзоров литературы [4; 5; 17] и многоцентровых исследований [12; 31] общая частота осложнений при робот-ассистированной простатэктомии составляет в большинстве случаев 8–25%.

При анализе групп, включающих около 100–150 пациентов [19; 40] или менее 100 пациентов [8; 11] исследователи отмечали развитие от 4 до 8 видов осложнений, причем в каждом случае нельзя было сделать однозначный вывод о преобладании какого-то определенного осложнения и частоте их встречаемости.

В мета-анализе, проведенным Tang K. et al. [38], учитываются данные по осложнениям из 25 исследований. Из них в 10 приводится статистика по инфекционным осложнениям, в 9 – по ТЭЛА и лимфоцеле, в 8 – по повреждению прямой кишки, несостоятельности анастомоза, динамической кишечной непроходимости, в 7 – по тромбозу глубоких вен нижних конечностей, в 4 – по стенозу шейки мочевого пузыря, в 3 – по задержке мочеиспускания и в 2 – по повреждению запирающего нерва.

При классификации хирургических осложнений исследователи применяли шкалу Clavien-Dindo, отдельно рассматривая интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные осложнения.

Самым частым интраоперационным осложнением у большинства исследователей является повреждение кишечника.

У J. Kocarek et al. [31] при анализе данных 1500 пациентов, перенесших робот-ассистированную простатэктомию, интраоперационные осложнения возникли у 20 пациентов. Все осложнения относились к III степени по Clavien-Dindo, 15 из них – это повреждения внутренних органов (кишечника, подвздошных сосудов, мочеочника), в 5 случаях возникла необходимость в интраоперационной гемотрансфузии. Среди послеоперационных осложнений, возникших в течение 90 дней после выписки (всего 127 осложнений) преобладали несостоятельность анастомоза (22 случая), задержка мочеиспускания (18 случаев), стеноз шейки мочевого пузыря (13 случаев), инфекционные осложнения (12 случаев), анемия, требующая переливания крови (11 случаев), динамическая кишечная непроходимость (6 случаев).

W. Song et al. [37] при анализе 1325 случаев отмечают повреждение кишечника в 12 случаях, периоперационная гемотрансфузия была проведена 27 пациентам. Всего в исследовании было выявлено 97 ранних и 32 поздних осложнения. Среди ранних преобладали задержка мочеиспускания (20 случаев) и необходимость гемотрансфузии, а среди поздних – стеноз шейки мочевого пузыря (18 случаев).

Подробное исследование осложнений представили Hirasawa Y. et al. [24]. Из 3214 проведенных оперативных вмешательств авторы описывают 18 случаев интраоперационных осложнений, среди которых встречались следующие: 6 – повреждения прямой кишки, 5 – повреждения

иных отделов кишечника, 2 – повреждения мочеточника, 2 – мезентеральное кровотечение и по одному случаю повреждений запирающего нерва, крупной артерии и перехода на открытую операцию.

Среди отечественных исследователей анализ осложнений 512 робот-ассистированных простатэктомий провели П.И. Раснер и др. [9]. Исследователи выявили 165 осложнений у 135 пациентов. Всего обнаружено 7 интраоперационных осложнений, все они были связаны с повреждением внутренних органов (3 травмы кишечника при постановке троакаров, 2 ранения мочевого пузыря, 2 травмы прямой кишки без вскрытия просвета). Среди осложнений, развившихся в первые 30 суток после оперативного вмешательства (всего 157), преобладали осложнения I степени по Clavien-Dindo – 100 случаев, из них 59 – это несостоятельность уретро-везикального анастомоза, 33 – лимфорей. Осложнениями, преобладающими в группе II степени по Clavien-Dindo (всего 41), явились: необходимость гемотрансфузии – 31 случай, динамическая кишечная непроходимость – 6 случаев. Осложнения III степени по Clavien-Dindo включили 9 случаев, из них 4 – формирование тазовой гематомы. Осложнения IVa степени в количестве 7 случаев носили сердечно-сосудистый характер: 4 – пароксизм мерцательной аритмии, 2 – инфаркт миокарда, 1 – острый коронарный синдром. В период наблюдения после 30 дней (общая длительность наблюдения – 12 месяцев) у пациентов развилось 8 осложнений, все относились к III степени по Clavien-Dindo: 3 стеноза шейки мочевого пузыря и 5 вентральных послеоперационных грыж.

Ряд исследователей на основании шкалы Clavien-Dindo разделял осложнения на две группы: Clavien-Dindo I–II степени, как легкие осложнения, и Clavien-Dindo III–IV, как тяжелые. Такая градация обосновывалась необходимостью проведения во второй группе таких лечебных мероприятий, как оперативное вмешательство или лечение и наблюдение в условиях отделения реанимации, когда в первой группе для разрешения осложнений достаточным являлось проведение консервативной терапии или динамического наблюдения.

Alvin L.W. et al. [12] в своём исследовании утверждают, что среди 725 пациентов, перенесших робот-ассистированную простатэктомию, у 17,6% встречались осложнения группы Clavien-Dindo I–II степени при 3,8% осложнений Clavien-Dindo III–IV степени.

Hirasawa Y. Et al. [24] описали осложнения группы Clavien-Dindo I–II степени в 231 случае на 3214 пациентов, из них инфекционного характера – 27 случаев, несостоятельность анастомоза – 55, задержка мочеиспускания – 17, лимфоцеле – 18, послеоперационное кровотечение – 13, динамическая кишечная непроходимость – 27, ТЭЛА – 3, тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 4, компартмент-синдром – 6, нейропатии – 9. Осложнения Clavien-Dindo III–IV степени возникли в 30 случаях: 3 – инфекционного характера, 4 – несостоятельность анастомоза, 9 – послеоперационное кровотечение, 7 – динамическая

кишечная непроходимость, 2 – ТЭЛА, 2 – компартмент-синдром.

Отдельно была изучена проблема повторной госпитализации вследствие развития осложнений. В исследовании M. Moschini et al. [33] повторной госпитализации в течение 30 суток после выписки подверглись 38 пациентов из 1402. Основными причинами для госпитализации явились: лихорадка (12 случаев), лимфоцеле (11 случаев), несостоятельность анастомоза (6 случаев). Также в данном исследовании выявлена корреляция между повторной госпитализацией и такими ранними послеоперационными осложнениями, как инфекционные, сердечно-сосудистые осложнения и несостоятельность анастомоза.

Помимо типичных исследований частоты встречаемости тех или иных осложнений в настоящее время стали появляться работы, изучающие влияние прикладных факторов на течение периоперационного периода. Так, Carniero A. et al. [15] провели исследование влияния развития воспалительного процесса после биопсии предстательной железы на частоту развития осложнений и пришли к выводу, что при взятии более 12 биопсийных столбиков ткани частота развития осложнений достоверно выше, чем в случае взятия 12 и менее столбиков. Данное явление авторы объясняют обильным воспалительным процессом в ткани железы, развивающимся локальным фиброзом, что увеличивает количество осложнений группы Clavien-Dindo I–II степени, но не влияет на развитие осложнений Clavien-Dindo III–IV степени. Di Pierro G.V. et al. [18] изучали корреляцию частоты развития осложнений с наличием хирургических вмешательств на органах брюшной полости в анамнезе. В группу без предшествующих операций вошли 247 пациентов, зафиксировано 74 осложнения у 66 пациентов, из них Clavien-Dindo I–II степени – 42 (у 41 пациента), а Clavien-Dindo III–IV степени – 32 (у 30 пациентов). В группу с абдоминальным оперативным вмешательством в анамнезе вошли 92 пациента, зафиксировано 33 осложнения у 29 пациентов, из них Clavien-Dindo I–II степени – 19 (у 15 пациентов), а Clavien-Dindo III–IV степени – 14 (у 14 пациентов). Большую часть предшествующих вмешательств составили пластика паховой грыжи (50,4%), аппендэктомия (24,4%) и холецистэктомия (9%). Достоверной разницы в частоте и тяжести осложнений между группами получено не было.

Заключение

1. В периоперационном периоде на фоне общей невысокой частоты развития преобладают осложнения легкой степени тяжести.
2. Самыми частыми интраоперационными осложнениями являются повреждения внутренних органов, что требует немедленного устранения повреждений.
3. Часто встречающиеся ранние послеоперационные осложнения – это несостоятельность анастомоза, формирование лимфоцеле и инфекционные осложнения.

4. Предшествующее хирургическое вмешательство на органах брюшной полости в виде пластики паховой грыжи или аппендэктомии не приводит к увеличению частоты развития осложнений робот-ассистированной простатэктомии.
5. Интраоперационная кровопотеря редко превышает 300 мл, необходимость в гемотрансфузии, как правило, возникает при повреждении сосудов во время оперативного вмешательства.
6. Наиболее частой причиной для повторной госпитализации в течение первых 30 дней после выписки являются осложнения инфекционного характера и лимфоцеле.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абоян, И.А. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Опыт первых 100 операций / И.А. Абоян, С.М. Пакус, С.В. Грачев и др. // Урологические ведомости. – 2015. – Т. V, № 1. – С. 12. [Aboyan, I.A. Robot-assistirovannaya radikal'naya prostatektomiya. Opyt pervyh 100 operacij / I.A. Aboyan, S.M. Pakus, S.V. Grachev i dr. // Urologicheskie vedomosti. – 2015. – T. V, № 1. – S. 12].
2. Безруков, Е.А. Эволюция техники выполнения и роли радикальной простатэктомии / Е.А. Безруков, Л.М. Рапопорт, А.О. Морозов и др. // Сибирское медицинское образование. – 2017. – № 3 – С. 61–67. [Bezrukov, E.A. Evolyuciya tekhniki vypolneniya i roli radikal'noj prostatektomii / E.A. Bezrukov, L.M. Rapoport, A.O. Morozov i dr. // Sibirskoe medicinskoe obrazovanie. – 2017. – № 3 – S. 61–67].
3. Велиев, Е.И. Миграция клипсы в мочевой пузырь после роботической радикальной простатэктомии / Е.И. Велиев, А.А. Томилов, А.Б. Богданов и др. // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 97–99. [Veliev, E.I. Migraciya klipsy v mochevoj puzyr' posle roboticheskoj radikal'noj prostatektomii / E.I. Veliev, A.A. Tomilov, A.B. Bogdanov i dr. // Onkourologiya. – 2016. – T. 12, № 2. – S. 97–99].
4. Катибов, М.И. Сравнение открытой, лапароскопической и роботизированной радикальных простатэктомий по клиническим результатам и стоимости лечения (обзор литературы) / М.И. Катибов, О.И. Аполихин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России – 2011. – № 11. – С. 1–20. [Katibov, M.I. Sravnenie otkrytoj, laparoskopicheskoj i robotizirovannoj radikal'nyh prostatektomij po klinicheskim rezul'tatam i stoimosti lecheniya (obzor literatury) / M.I. Katibov, O.I. Apolihin // Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii – 2011. – № 11. – S. 1–20].
5. Колонтарев, К.Б. Сравнение результатов выполнения открытой и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Обзор литературы / К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкар // Онкоурология и андрология. – 2012. – № 03(95). – С. 66–71. [Kolontarev, K.B. Sravnenie rezul'tatov vypolneniya otkrytoj i robot-assistirovannoj radikal'noj prostatektomii. Obzor literatury / K.B. Kolontarev, A.V. Govorov, D.YU. Pushkar // Onkourologiya i andrologiya. – 2012. – № 03(95). – S. 66–71].
6. Нестеров, С.Н. Робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия: наш опыт / С.Н. Нестеров, В.В. Рогачиков, К.П. Тевлин и др. // Онкоурология. – 2011. – № 3. – С. 112–117. [Nesterov, S.N. Robot-assistirovannaya laparoskopicheskaya prostatektomiya: nash opyt / S.N. Nesterov, V.V. Rogachikov, K.P. Tevlin i dr. // Onkourologiya. – 2011. – № 3. – S. 112–117].
7. Пушкар, Д.Ю. Радикальная простатэктомия с роботической ассистенцией: анализ первых 80 случаев / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер, К.Б. Колонтарев // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С. 37–42. [Pushkar, D.YU. Radikal'naya prostatektomiya s roboticheskoj assistenciej: analiz pervyh 80 sluchaev / D.YU. Pushkar, P.I. Rasner, K.B. Kolontarev // Onkourologiya. – 2010. – № 3. – S. 37–42].
8. Раснер, П.И. Сравнительный анализ функциональных результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы / П.И. Раснер, Д.В. Котенко, К.Б. Колонтарев и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 26–30. [Rasner, P.I. Sravnitel'nyj analiz funkcional'nyh rezul'tatov radikal'noj pozadilonoj i robot-assistirovannoj prostatektomii u bol'nyh lokalizovannym rakom predstate'noj zhelezy / P.I. Rasner, D.V. Kotenko, K.B. Kolontarev i dr. // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. – 2014. – № 4. – S. 26–30].
9. Раснер, П.И. Осложнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии и факторы риска их возникновения / П.И. Раснер, Д.В. Котенко, Д.Ю. Пушкар и др. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 45–50. [Rasner, P.I. Oslozhneniya robot-assistirovannoj radikal'noj prostatektomii i faktory riska ih voznikoveniya / P.I. Rasner, D.V. Kotenko, D.YU. Pushkar i dr. // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. – 2015. – T. 10, № 1. – S. 45–50].
10. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство / В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – С. 229–257. [Savel'ev, V.S. Klinicheskaya hirurgiya: nacional'noe rukovodstvo / V.S. Savel'ev, A.I. Kirienko. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – T. II. – S. 229–257].
11. Страт, А.А. Хирургия рака предстательной железы с использованием робот-ассистированной технологии: автореферат дис... кандидата мед. наук / А.А. Страт. – Москва, 2013. – 28 с. [Strat, A.A. Hirurgiya raka predstate'noj zhelezy s ispol'zovaniem robot-assistirovannoj tekhnologii: avtoreferat dis... kandidata med. nauk / A.A. Strat. – Moskva, 2013. – 28 s].
12. Alvin, L.W. Oncological outcomes following robotic-assisted radical prostatectomy in a multicentric Asian population / L.W. Alvin, S.H. Gee, H.H. Hong et al. // J Robot Surg. – 2015. – Sep; 9(3). – P. 201-9.
13. Badani, K.K. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures / K.K. Badani, S. Kaul, M. Menon // Cancer. – 2007. – Nov; 110(9). – P. 1951–1958.
14. Cambell-Walsh urology / A.J. Wein [et al.]. – China: Elsevier, 2016. – 4903 p.
15. Carneiro, A. Higher number of transrectal ultrasound guided prostate biopsy cores is associated with higher blood loss and perioperative complications in robot assisted radical prostatectomy / A. Carneiro, A. Sivaraman, R. Sanchez-Salas et al. // Actas Urol Esp. – 2017. – Apr; 41(3). – P. 155–161.
16. Choi, E.S. Effects of recruitment manoeuvre on perioperative pulmonary complications in patients undergoing robotic assisted radical prostatectomy: A randomised single-blinded trial / E.S. Choi, A.Y. Oh, C.B. In et al. // PLoS One. – 2017. – Sep 6; 12(9). – e0183311.
17. Coelho, R.F. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Critical Review of Outcomes Reported by High-Volume Centers / R. F. Coelho, B. Rocco, M.B. Patel et al // Journal of endourology. – 2010. – Dec; 24(12). – P. 2003–2015.
18. Di Pierro, G.B. Robot-assisted radical prostatectomy in the setting of previous abdominal surgery: Perioperative results, oncological and functional outcomes, and complications in a single surgeon's series / G.B. Di Pierro, P. Grande, L. Mordasini et al. // Int J Surg. – 2016. – Dec; 36(Pt A). – P. 170–176.
19. Ficarra, V. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution / V. Ficarra, G. Novara, S. Fracalanza et al. // BJU Int – 2009. – Aug; 104(4) – P. 534–9.
20. Ficarra, V. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies / V. Ficarra, G. Novara, W. Artibani, et al. // Eur Urol – 2009. – May; 55(5). – P. 1037–63.
21. Gonzalgo, M.L. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy / M.L. Gonzalgo, C.P. Pavlovich, B.J. Trock et al. // J Urol – 2005. – Jul; 174(1). – P. 135–9.
22. Guillonnet, B. Laparoscopic prostatectomy: assessment after 550 procedures / B. Guillonnet, X. Cathelineau, J.D. Doublet et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2002. – Aug; 43(2). – P. 123–133.
23. Guillonnet B. Laparoscopic management of rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy / B. Guillonnet, R. Gupta, H. El Fettouh et al. // J Urol. – 2003. – May; 169(5). – P. 1694–6.
24. Hirasawa, Y. Impact of Surgeon and Hospital Volume on the Safety of Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study Based on a National Database / Y. Hirasawa, K. Yoshioka, Y. Nasu et al. // Urol Int. – 2017. – 98(3). – P. 334–342.
25. Huang, X. Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systemic review and meta-analysis / X. Huang, L. Wang, X. Zheng et al. // Surg Endosc. – 2017. – Mar; 31(3). – P. 1045–1060.
26. Ilic, D. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer / D. Ilic, S.M. Evans, C.A. Allan et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Sep; 12(9). – P. 1–27.
27. Jacobsen, A. Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy / A. Jacobsen, K.D. Berg, P. Iversen et al. // Scand J Urol. – 2016. – Aug; 50(4). – P. 274-9.
28. Katz, R. Operative management of rectal injuries during laparoscopic radical prostatectomy / R. Katz, T. Borkowski, A. Hoznek et al. // Urology. – 2003. – Aug; 62(2) – P. 310–3.

29. Kilic, O.F. Effects of steep Trendelenburg position for robotic-assisted prostatectomies on intra- and extrathoracic airways in patients with or without chronic obstructive pulmonary disease / O.F. Kilic, A. BoËrgers, W. KoËhne et al. // *Br J Anaesth.* – 2015. – 114(1). – P. 70–76.
30. Кок, G. Lower extremity neuropathies after robot-assisted laparoscopic prostatectomy on a split-leg table / G. Koc, N.N. Tazeh, F.N. Joudi et al. // *J Endourol.* – Aug;26(8). – P. 1026-9.
31. Kocarek, J. Robotic-assisted radical prostatectomy – results of 1500 surgeries / J. Kocarek, J. Heracek, M. Cermak et al. // *Rozhl Chir.* – 2017. – 96. – P. 75–81.
32. Liss, M.A. Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy / M.A. Liss, K. Palazzi, S.P. Stroup et al. // *World J Urol.* – 2013. – Jun; 31(3). – P. 481-8.
33. Moschini, M. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission After Robot-Assisted Radical Prostatectomy / M. Moschini, G. Gandaglia, N. Fossati et al. // *Clin Genitourin Cancer.* – 2017. – Feb;15(1). – P. 67–71.
34. Novara, G. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy / Novara G, Ficarra V, Mocellin S et al. // *Eur Urol* – 2012. – Sep;62(3). – P. 382–404.
35. Secin, F.P. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy / F.P. Secin, T. Jiborn, A.S. Bjartell et al. // *Eur Urol* – 2008. – 53(1). – P. 134–45.
36. Simmons, M.N. Outcomes and Complications of Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Community Hospital Setting / M.N. Simmons, M. Fitts, T. Krigbaum et al. // *Urology.* – 2016. – Oct;96. – P. 136–141.
37. Song, W. Comparison of Oncologic Outcomes and Complications According to Surgical Approach to Radical Prostatectomy: Special Focus on the Perineal Approach / W. Song, J.H. Park, H.G. Jeon et al. // *Clin Genitourin Cancer.* – 2017. – Aug; 15(4). – P. 645–652.
38. Tang, K. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and a meta-analysis update / K. Tang, K. Jiang, H. Chen et al. // *Oncotarget.* – 2017. – May 9; 8(19). – P. 32237–32257.
39. Touijer, K. Oncologic outcome after laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience / K. Touijer, F.P. Secin, A.M. Cronin et al. // *Eur. Urol.* – 2009. – May; 55(5). – P. 1014–1019.
40. Yaxley, J.W. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study / J.W. Yaxley, G.D. Coughlin, S.K. Chambers et al. // *Lancet.* – 2016. – Sep 10;388(10049). – P. 1057–1066.

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ: ОТ ОБЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ – К ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Камышов С.В.*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

УДК: 618.177-089.888-11:615.37

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.19.77.027

Резюме. Представлены результаты применения методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) в медицинской практике для лечения инфекционных, аутоиммунных заболеваний, а также септических осложнений. Представлены исследования ЭИФТ в качестве сопроводительной терапии в лечении злокачественных опухолей. Широкому практическому внедрению ЭИФТ мешает недостаточная клиническая апробация при различных заболеваниях, малый спектр изученных препаратов, отсутствие адекватных методов прогнозирования эффективности. В собственных исследованиях на примере больных раком шейки матки II-III стадий было показано, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели крови, повышает лейко- и лимфопоэз, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, уменьшает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качество их жизни, а также позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; плазмаферез; рак шейки матки (РШМ); экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ).

В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений традиционного лечения. В многочисленных исследованиях показано, что современные методы иммунотерапии при лечении злокачественных опухолей, могут оказывать нормализующее влияние на иммунный статус онкологических больных, давать объективный противоопухолевый эффект, а также способствовать регрессии опухолевых плевритов и асцитов при химиорезистентных формах рака. Перспективным направлением в лечении злокачественных новообразований на современном этапе развития иммунотерапии является сочетание методов активации специфического и неспецифического иммунитета [11; 12; 24; 25].

Онкологические больные, как правило, имеют выраженную сопутствующую патологию, преклонный возраст, иммунодепрессию, усугубляющуюся предоперационным проведением лучевой или несколькими курсами химиотерапии. Возникающий у них вторичный послеоперационный иммунодефицит при выполнении травматичных и объемных хирургических вмешательств, может способствовать развитию гнойно-септических осложнений. По-прежнему, основными методами ле-

METHODS OF EXTRACORPORAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY: FROM GENERAL CLINICAL PRACTICE - TO THE ONCOLOGICAL

Kamishov S.V.*

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The review presents the results of applying extracorporeal immunopharmacotherapy (EIPHT) techniques in medical practice for the treatment of infectious, autoimmune diseases, as well as septic complications. Studies of EIPHT as an accompanying therapy in the treatment of malignant tumors are presented. The wide practical implementation of EIPHT is hampered by insufficient clinical approbation for various diseases, a small spectrum of studied drugs, the lack of adequate methods for predicting efficacy. In her own studies on the example of patients with cervical cancer II-III stages, it was shown that the most effective in complex treatment is the scheme of immunotherapy, including intermittent plasmapheresis followed by EIPHT, which improves blood levels, increases leukemia and lymphopoiesis, normalizes the parameters of cellular and humoral immunity, reduces the main clinical manifestations of toxicity of chemotherapy, improves the indicators of the subjective state of patients and their quality of life, and also increases the indicators of the five year survival rate.

Keywords: malignant tumors; plasmapheresis; cervical cancer (cervical cancer); extracorporeal immunopharmacotherapy (EIPHT).

чения злокачественных новообразований, остаются хирургия и химиолучевая терапия. Считается, что реализация органосохраняющих и функциональнощадящих подходов в сочетании с методами иммунотерапии в лечении онкологических больных, является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим повышать эффективность проведенного лечения, а также улучшить качество жизни и сократить сроки социальной и психологической реабилитации [1; 2; 27].

Проведение эффективной, интенсифицированной химиотерапии часто ограничивается токсическим действием высоких доз цитостатиков, которые обладают миелосупрессией, повышающей риск развития тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, которые могут привести к летальному исходу. Выраженность наступающей миелосупрессии, как основного проявления интоксикации зависит как от механизма действия и сочетания противоопухолевых препаратов, входящих в используемую комбинацию, так и от их дозировок и длительности проведения химиотерапии. Согласно литературным данным, при проведении химиотерапии, в 90% случаев развивается лейкопения 1–2 степени, а у 30–40% пациентов – 3–4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель. Нарушаются

* e-mail: sergei_kamyshev@mail.ru

сроки проведения лечения, что также ухудшает выживаемость пациентов. Всё это является серьезным фактором, ограничивающим планируемую интенсивность противоопухолевой химиотерапии и, как правило, требует отсрочки проведения очередного курса лечения или снижения доз цитостатиков, что сказывается на эффективности противоопухолевого лечения [18; 19; 26].

Когда традиционные методы купирования острого или хронического эндотоксикоза, аутоиммунного или иммунокомплексного процессов становятся несостоятельными, клиницистами могут быть востребованы экстракорпоральные методы активной иммунокоррекции. Ранее ограничиваемые спектром лечения почечной недостаточности, на сегодняшний день экстракорпоральные методы все больше используются в медицинской практике с целью замещения нарушенных функций различных органов и систем. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции – диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные и другие, напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корректировать, восстанавливать, замещать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции. Возможности новых экстракорпоральных молекулярных технологий позволяют успешно их внедрять в интенсивную терапию тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения и острой печеночной дисфункции различного генеза, в комплекс терапии тяжелых инфекционно-септических состояний, грубых метаболических нарушений, а также использовать с целью коррекции дисбаланса иммунного гомеостаза и др. [23]. Широко используемый в клинической практике плазмаферез ликвидирует блокаду макрофагальной системы и одновременно оптимизирует функции поврежденных органов. Восстанавливается чувствительность рецепторов к гормонам (как собственной эндокринной системы, так и введенным в организм), деблокируются рецепторы, связывающиеся с лекарственными средствами, чем объясняется повышение чувствительности организма к медикаментозной терапии. Одним из механизмов, которые обеспечивают лечебный эффект плазмафереза, деплазмирование клеточных элементов. Вместе с плазмой удаляются адсорбированные на поверхности клеток патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулируемыми фактами [5; 15; 22]. В организме существует динамическое равновесие концентраций веществ во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах. Изменение концентрации в одном из них (в данном случае – во внутрисосудистом) ведет к перераспределению в других. Поэтому сразу после плазмафереза наблюдается значительное снижение уровня патологических продуктов, но через несколько часов содержание их возрастает вследствие поступления с сосудистое русло веществ, которые до этого находились в интерстиции

или даже в клетках. Следующие сеансы плазмафереза способствуют удалению и этих метаболитов, что ведет к выраженному терапевтическому эффекту, так как основная часть вредных продуктов находится во внесосудистых пространствах [19; 21; 22]. Современные методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути являются эффективным расширением лечебного плазмафереза. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций. После непродолжительной инкубации (1–3 часа) с препаратом при 37° С клетки отмывают от препарата и возвращают в кровеносную систему пациента. В результате достигается дополнительный иммунокорректирующий эффект [5; 15]. Реализация идеи направленного транспорта лекарств с помощью ЭИФТ идёт по линии использования эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств. В роли объекта для направленного транспорта могут быть антибактериальные, химиотерапевтические средства, контрастные препараты и т.д., причём в этот перечень включаются всё новые и новые медикаментозные вещества. Преимущество экстракорпоральной фармакотерапии – в ее точечном воздействии на счёт инкубации элементов крови с препаратом *in vitro*, что позволяет избежать нежелательного влияния препаратов на организм в целом, а также снизить необходимые дозы [5; 6; 32]. При различных заболеваниях, в том числе, и онкологического характера, иммунная система мобилизует все свои резервы для борьбы с инфекционными и иными агентами, которые далеко не беспредельны и, в конечном итоге, наступает её истощение. Нарастание эндотоксикоза действует подавляюще на все компоненты клеточного и гуморального иммунитета, приводя к ещё более глубокой иммунодепрессии, которую можно охарактеризовать как «иммунный дистресс-синдром». Развитие эндотоксемии при описанных критических состояниях нередко характеризуют как «синдром системной воспалительной реакции», который может быть ответом не только на инфекцию и сепсис, но и на любые травматические агрессии и стрессы [4; 30].

Несмотря на широкий выбор эффективных антибиотиков для лечения инфекции, сепсис остается основной причиной заболеваемости и смертности для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. На протяжении многих лет развивались множественные экстракорпоральные методы с целью воздействия на циркулирующие уровни воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, систему комплемента, а также факторы системы коагуляции. К ним относятся высокомолекулярная гемофильтрация, использова-

ние высококонтрастных мембран и систем на основе адсорбции, таких как адсорбция связанной плазмой и колонка полимиксин-В. Кроме того, появились новые экспериментальные системы, которые используют фагоцитарные клетки человека и иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции. В контексте ограниченных ресурсов и растущего расширения доступа к технологиям требуется лучшее понимание этих методов лечения, прежде чем их можно будет надлежащим образом интегрировать в стандартную клиническую практику в надежде повлиять на основные клинические исходы [29; 31]. В различных исследованиях было показано, что ЭИФТ с использованием таких препаратов, как диуцифон, ИЛ-2, иммуфаном, преднизолон, приводит к развитию быстрого и стойкого лечебного эффекта при различных патологических состояниях: тяжелом атопическом синдроме, инфекционно-зависимой бронхиальной астме, термических поражениях, у больных сепсисом. При этом эффективность методов ЭИФТ значительно превышает эффективность стандартной медикаментозной терапии в интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и не сопровождается характерными осложнениями и побочными эффектами традиционной медикаментозной терапии. После лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, дерматосклероз, нейродермит, экзема, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет и многие другие, можно было наблюдать ремиссию заболевания у более чем 90% пациентов после первого курса лечения. Важно отметить, что продолжительность этого курса лечения обычно составляет 10–14 дней, а продолжительность ремиссии, полученная в результате этого лечения, составила 10–12 месяцев и продлена до 3–5 лет и более у некоторых пациентов. При общей терапии этих болезней курс лечения, как правило, составляет не менее 3 недель, но ремиссия редко превышает полгода [17; 28]. В исследовании Менделенко М.М. и соавт. (2001) была показана эффективность использования циклоферона в качестве фармпрепарата для ЭИФТ. Для этой цели лейкоциты, полученные из 5 мл венозной крови 17 здоровых лиц, стимулировались различными дозами циклоферона в течение 1 час. Полученные результаты свидетельствуют о том, что инкубация лейкоцитов крови с циклофероном приводит к очевидному увеличению продукции IFN-альфа. Дозозависимый эффект стимуляции наблюдается в диапазоне концентраций циклоферона от 50 мг/л до 200 мг/л. Циклоферон плохо индуцирует продукцию IFN-альфа лейкоцитами (50–150 нг/л) по сравнению с фитогемагглютинином и другими неспецифическими или бактериальными стимуляторами. Однако такое количество IFN-альфа может быть адекватным для стимуляции иммунного ответа, если больной реинфузируется большим количеством аутологичных лейкоцитов, активированных циклофероном, выделенным из крови 100–400 мл. Влияние циклоферона менее выражено в

производстве TNF-альфа, IFN-гамма и IL-4 лейкоцитами в диапазоне исследуемых доз. Следует отметить, что отдельные особенности реакции донорского лейкоцита можно наблюдать в ответ на циклоферон. Полученные результаты указывают на принципиальную возможность использования аутологичных лейкоцитов, экстракорпорально активированных индукторами IFN для иммуно-терапии [16].

В другой работе, проделанной Снежко Т.А. (2015), изучалось влияние ЭИФТ на эффективность лечения больных с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина и первым ранним рецидивом заболевания IВ–IVB стадий. Основу исследования составили 60 больных, получавших полихимиотерапию II линии (схема DHAP) по поводу первого раннего рецидива или резистентной к терапии лимфомы Ходжкина. Все больные были разделены на 2 группы по 30 человек – основную и контрольную. У пациентов основной группы комплекс лечения был дополнен ЭИФТ с использованием РИЛ-2 и ИФН- $\alpha 2b$. Было показано, что применение метода ЭИФТ в комплексном лечении больных при сравнении со стандартной полихимиотерапией II линии по той же схеме, достоверно увеличивает частоту общего ответа на лечение с 60% до 83,3% ($p \leq 0,05$), снижает риск прогрессирования на фоне терапии с 13,3% до 3,4% и позволяет выполнить высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией стволовых клеток большему количеству пациентов (16,6% против 6,7%). Отмечена тенденция к улучшению двухлетней общей и безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших иммунополихимиотерапию (64,7% против 60,9%). Включение в схему лечения метода ЭИФТ способствовало снижению числа токсических осложнений лечения: лейкопении – 17,5% против 40% ($p \leq 0,05$), диспептических явлений – 33,3% против 70,0% ($p \leq 0,05$). Также было показано, что метод ЭИФТ обеспечивает сохранность иммунной системы в условиях воздействия цитостатиков и приводит к двукратному уменьшению их проапоптотического воздействия на иммунокомпетентные клетки ($16,7 \pm 4,25\%$ против $29,0 \pm 4,37\%$, $p \leq 0,05$), что позволяет обеспечить лучшую сохранность Т-клеточного звена иммунной системы у больных рецидивной и рефрактерной лимфомой Ходжкина по сравнению с больными, подвергшимися стандартной полихимиотерапии [20].

В исследованиях Аушевой Т.В. (2005) основную исследуемую группу вошло 30 пациентов с первичными верифицированными злокачественными опухолями костей, из них 19 мужчин и 11 женщин. Применение предоперационной аутогемохимиотерапии в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови в комплексном лечении злокачественных опухолей костей позволило снизить частоту выполнения калечащих оперативных вмешательств до $6,7 \pm 4,5\%$, тогда как при традиционном лечении данной патологии она достигает $56\% \pm 2,7$. Аутогемохимиотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови при

злокачественных опухолях костей приводит к частичной регрессии первичной опухоли у 76,7±7,7%, стабилизации – 23,3±7,7%, уменьшению болевого синдрома у 100% пациентов, улучшению функции конечности у 26,7±8,0%. Двухлетняя выживаемость при применении аутогемотерапии в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови составляет 90±5,5%, что достоверно ($p < 0,01$) выше двухлетней выживаемости больных, в лечении которых применялись традиционные методы лечения данной патологии (69,3±2,5%). При этом аутогемотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови не обладает токсическим действием, что подтверждается снижением уровня креатинина со $130,0 \pm 3,7$ ммоль/л до $102,1 \pm 5,6$ ммоль/л и молекул средней массы с $0,36 \pm 0,04$ до $0,25 \pm 0,03$ в ходе проводимого лечения, а также отсутствием динамики ферментативной активности трансаминаз, креатинфосфаткиназы, уровня билирубина крови [3]. В то же время, следует отметить, что широкому практическому внедрению ЭИФТ мешает недостаточная клиническая апробация при различных заболеваниях, малый спектр изученных препаратов, отсутствие адекватных методов прогнозирования эффективности. Недостаточность научных данных, раскрывающих конкретные механизмы реализации эффекта модифицированных препаратами лейкоцитов, обуславливает часто эмпирический подход к назначению экстракорпоральных схем иммунокоррекции у больных [7; 13; 14].

В наших собственных исследованиях изучали эффективности лечения больных раком шейки матки (РШМ) II–III стадий путем разработки и внедрения методик сопроводительной ЭИФТ. В обследование были включены 102 больных РШМ $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ стадий (II–III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОиР МЗ РУз. Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее НАПХТ, операцию и/или ХЛТ или двухэтапную сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутрисполостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р» расщепленным курсом при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате «Гаммамед» при РОД 5 Гр до СОД 45–55 Гр, через день. На первом этапе все больные РШМ получали системную или внутриаартериальную полихимиотерапию по схеме цисплатин 50 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в течение 4 суток по 4–6 курсов 1 раз в 3 недели. Лучевая терапия и химиотерапия проводилась как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме. Хирургическое лечение выполнялось в виде радикальной операции. В соответствии с применявшимися методами иммунофармакотерапии в составе комплексного лечения, больные были разделены на следующие группы: 1) контроль без иммунотерапии – 44,0%; 2) ЭИФТ – 31,0%; 3) ЭИФТ+плазмаферез (ПФ) – 25,0% больных. Возраст обследованных больных

у больных РШМ был от в среднем составил $45,7 \pm 7,07$ лет. Морфологический анализ операционного материала и результатов биопсии у больных РШМ показал, что у большинства – 95,1% обследованных больных гистологически был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 4,9% пациенток – светлоклеточная аденокарцинома [8; 9].

Методика выполнения ЭИФТ: забирали 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин. и затем реинфузировали больной полученный конъюгат.

Методика выполнения ЭИФТ с плазмаферезом (ЭИФТ+ПФ). Если при обычном плазмаферезе клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ для усиления иммунокорригирующего эффекта, их дополнительно обрабатывают вне организма определенным иммуномодулятором. Осуществляли эксфузию 500–1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», центрифугировали её при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50–80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин., затем конъюгат возвращали в кровеносную систему больных.

Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) были призваны, в первую очередь, уменьшить токсические проявления после проведения химио- и лучевой терапии, а также улучшить общее состояние пациентки после обширной хирургической операции. После проведения методик ЭИФТ у больных РШМ наблюдается улучшение показателей кроветворения, а также нормализация иммунного статуса, что выражалось в увеличении числа эритроцитов и лейкоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса и гуморального звена иммунитета, усилении фагоцитарных реакций и повышении бактерицидной способности нейтрофилов, а также в снижении уровня провоспалительных цитокинов. Кроме того, значительно снижался дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Применение методик ЭИФТ позволило более, чем в половине случаев купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии, устранить признаки III и IV степеней токсичности, а также снизить уровни биохимических показателей эндогенной интоксикации у больных РШМ. Иммунотерапевтические мероприятия позволили в значительной степени снизить степень лу-

чевых реакций со стороны тазовых органов у больных РШМ. При этом у пациенток существенно улучшились показатели субъективного состояния по шкале ECOG (ВОЗ), а также показатели физического и психического компонентов качества их жизни согласно опроснику SF-36.

Показатели общей 5-летней выживаемости у больных раком шейки матки II-III стадий после проведения лечения составили: в группе больных, получающих ЭИФТ без плазмафереза – $69,3 \pm 6,2\%$ ($P = 0,037$), в группе пациенток, получающих ЭИФТ с предварительным плазмаферезом – $74,3 \pm 7,1\%$ ($P = 0,041$) и в контрольной группе без проведения иммунотерапии – $58,7 \pm 5,8\%$. Наблюдаемое отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования в группе больных раком шейки матки с ЭИФТ (HR 0,737; 95% CI 0,665–0,809; $p = 0,035$) снижается на 26,3% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти (HR 0,911; 95% CI 0,868–0,954; $p = 0,031$) – на 8,9%. В группе с ЭИФТ и плазмаферезом эти показатели составили (HR 0,649; 95% CI 0,586–0,712; $p = 0,037$) и (HR 0,855; 95% CI 0,794–0,916; $p = 0,034$), и снижение их составило 35,1% и 14,5% соответственно.

У большей части больных РШМ (у 73,3, 80,0 и 76,7% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры Vcl-2 и EGFR обнаруживались у 36,7 и 30,0% пациенток соответственно. Сравнительная оценка зависимости 5-летней выживаемости больных от уровня молекулярно-биологических маркеров в опухолевой ткани показала, что наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения обладают маркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности опухоли. На основании проведенных исследований был предложен алгоритм условий применения методов ЭИФТ у больных РШМ II–III стадий, в котором учитываются такие факторы, как объём опухоли, степень её дифференцировки, уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67, пролиферативная активность опухоли, а также уровень перекисного окисления липидов по диеновым конъюгатам [8; 9; 10].

Проведенные исследования позволили установить, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, уменьшает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качество их жизни, а также позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток. Поскольку методики ЭИФТ предполагают забор из кровеносного русла больных от 200 до 1000 мл крови с ее специальной обработкой и последующим возвращением в кровеносное русло, при наличии показаний, необходимо предварительно

проводить гемостатическую, общеукрепляющую, кардиотропную, обезболивающую, антикоагулянтную, нейротропную, гепатотропную терапию в стандартных схемах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алимходжаева, Л.Т. Циклоферон и экстракорпоральная терапия в оптимизации неoadъювантной ПХТ местно-распространенного РМЖ // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент – 2007. – № 1. С. 54–57. [Alimhodzhaeva, L.T. Cikloferon i ekstrakorporal'naya terapiya v optimizatsii neoad'yuvantnoj PHT mestno-rasprostranennogo RMZH // Medicinskiy zhurnal Uzbekistana. Tashkent – 2007. – № 1. S. 54–57].
2. Антонева, И.И. Иммунопатология и иммунотерапия рака яичников. Монография. – Ульяновск, 2007. – 143 с. [Antoneva, I.I. Immunopatologiya i immunoterapiya raka yaichnikov. Monografiya. – Ul'yanovsk, 2007. – 143 s].
3. Ашуева, Т.В. Аутогеохимиотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови в комплексном лечении злокачественных опухолей костей: дисс... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. [Aushева, T.V. Auto-geohimioterapiya v sochetanii s ekstrakorporal'noj magnitnoj obrabotkoy krvi v kompleksnom lechenii zlokachestvennyh opuholej kostej: diss... kand. med. nauk. – Rostov-na-Donu, 2005].
4. Воинов, В.А. Тактика эфферентной терапии при сепсисе // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2013. – № 2. – С. 75–78. [Voinov, V.A. Taktika effe-rentnoj terapii pri sepsise // Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova. – 2013. – № 2. – S. 75–78].
5. Гуцин, Н.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С. Экспериментальное обоснование экстракорпоральной иммунофармакотерапии // Актуальные вопросы иммунофармакотерапии. – М, 1987. – С. 71–82. [Gushchin, N.S., Leskov V.P., Prozorovskij N.S. Eksperimental'noe obosnovanie ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii // Aktual'nye voprosy immunofarmakoterapii. – M, 1987. – S. 71–82].
6. Жаринов, Г.М., Молчанов, О.Е., Агафонова, М.В., Румянцев, С.Ю. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1. – № 2. – С. 75. [Zharinov, G.M., Molchanov, O.E., Agafonova, M.V., Rumyancheva, S.YU. Pervyj opyt lokal'noj immunoterapii onkoginekologicheskikh bol'nyh // Citokiny i vospalenie. – 2002. – T.1. – № 2. – S. 75].
7. Зинченко, С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 57–64. [Zinchenko, S.V. Immunomodulatory v kompleksnoj terapii onkologicheskikh bol'nyh (obzor literatury) // Povolzhskij onkologicheskij vestnik. – 2014. – № 1. – S. 57–64].
8. Камышов, С.В., Пулатов, Д.А., Нишанов, Д.А., Юлдашева, Н.Ш. Влияние уровня экспрессии опухолевых маркеров на результаты лечения пациентов с раком шейки матки, получавших сопроводительную иммунотерапию // Евраз. онколог. журнал. – 2017. – № 1. – С. 68–76. [Kamyshov, S.V., Pulatov, D.A., Nishanov, D.A., Yuldasheva, N.SH. Vliyaniye urovnya ekspressii opuholevyyh markerov na rezul'taty lecheniya pacientov s rakom shejki matki, poluchavshih soprovoditel'nyuyu immunoterapiyu // Evraz. onkolog. zhurnal. – 2017. – № 1. – S. 68–76].
9. Камышов, С.В., Пулатов, Д.А., Юлдашева, Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки // Евраз. онколог. журнал. – 2015. – № 4. – Т. 7. – С. 28–34. [Kamyshov, S.V., Pulatov, D.A., Yuldasheva, N.SH. Izucheniye roli ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii v snizhenii toksicheskikh effektov himioluchevoj terapii u pacientov s rakom shejki matki // Evraz. onkolog. zhurnal. – 2015. – № 4. – T. 7. – S. 28–34].
10. Киселева, Е.А., Волкова, С.Д., Чететкин, А.В. Развитие методов гравитационной хирургии крови в специализированном лечебном учреждении // Вестник службы крови России. – 2016. – № 3. – С. 10–14. [Kiseleva, E.A., Volkova, S.D., Chechetkin, A.V. Razvitiye metodov gravitacionnoj hirurgii krvi v specializirovannom lechebno uchrezhdenii // Vestnik sluzhby krvi Rossii. – 2016. – № 3. – S. 10–14].
11. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Под ред. Н.Н. Калинина. – М.: Тректор Технолоджи, 2006. – 168 с. [Klinicheskoye primeneniye ekstrakorporal'nyh metodov lecheniya / Pod red. N.N. Kalinina. – M.: Trektor Tekhnolodzhi, 2006. – 168 s].

12. Короткий, Н.Г., Уджуху, В.Ю., Флак, Г.А. Первый опыт применения цитафереза с экстракорпоральной терапией лейкоинфероном у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 3. – С. 36–38. [Korotkij, N.G., Udzhuhu, V.YU., Flaks, G.A. Pervyj opyt primeneniya citafereza s ekstrakorporal'noj terapijej lejkinferonom u bol'nyh psoriazom // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. – 1998. – № 3. – S. 36–38].
13. Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия. – СПб.: Фолиант, 2000. – 432 с. [Kostyuchenko, A.L. Efferentnaya terapiya. – SPb.: Foliant, 2000. – 432 s].
14. Лесков В.П., Гушин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. 1994. – № 4. – С. 10–14. [Leskov V.P., Gushchin I.S. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya // Pul'monologiya. 1994. – № 4. – S. 10–14].
15. Менделенко, М.М., Кравченко, И.Н., Агаджанян, К.В., Кравченко, А.И. Получение цитокинов из лейкоцитов крови, активированных циклофероном // Росс. иммунолог. журнал. – 2001. – № 6. – Т.4. – С. 377–382. [Mendelenko, M.M., Kravchenko, I.N., Agadzhanjan, K.V., Kravchenko, A.I. Poluchenie citokinov iz lejkcitov krvi, aktivirovannyh cikloferonom // Ross. immunolog. zhurnal. – 2001. – № 6. – Т.4. – S. 377–382].
16. Никогосян, С.О., Кузнецов, В.В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // Врач. – 2010. – № 9. – С. 2–9. [Nikogosyan, S.O., Kuznesov, V.V. Rak yaichnikov: voprosy diagnostiki i sovremennye metody lecheniya // Vrach. – 2010. – № 9. – S. 2–9].
17. Попович, А.М. Иммуноterapia в онкологии. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб: Диалог, 2002. – С. 335–352. [Popovich, A.M. Immunoterapiya v onkologii. Spravochnik po immunoterapii dlya prakticheskogo vracha. – SPb: Dialog, 2002. – S. 335–352].
18. Романес, М.А. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных псориазом : дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2010. [Romanes, M.A. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya bol'nyh psoriazom : diss... kand. med. nauk. – Moskva, 2010].
19. Снежко, Т.А. Экстракорпоральная иммуноterapia в комплексном лечении больных с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина: дисс ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону – 2015. [Snezhko, T.A. Ekstrakorporal'naya immunoterapiya v kompleksnom lechenii bol'nyh s recidivami i refrakternym techeniem limfomy Hodzhkina: diss ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu – 2015].
20. Сумина, Д.С. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комплексном лечении псориаза: автореф. дис. канд. мед. наук. – Курск, 2009. – 24 с. [Sumina, D.S. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii v kompleksnom lechenii psoriaza: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Kursk, 2009. – 24 s].
21. Юдина, С.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией // Вестн. интенс. трапии. – 1995. – № 2. – С. 44–48. [Yudina, S.M. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya bol'nyh sepsisom i tyazhelej gnojnoj infekciej // Vestn. intensiv. trapii. – 1995. – № 2. – S. 44–48].
22. Ярустовский, М.Б., Абрамян, М.В., Кротенко, Н.П., Комардина, Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний // Вестн. Росс. Акад. мед. наук. – 2016. – № 4. – С. 13–19. [Yarustovskij, M.B., Abramyan, M.V., Krotenko, N.P., Komardina, E.V. Metody molekulyarnoj transfuziologii v intensivnoj terapii kriticheskikh sostoyanij // Vestn. Ross. Akad. med. nauk. – 2016. – № 4. – S. 13–19].
23. Bambauer, R., Latzo, R., Schiel, R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. Pabst Science Publishers, Lengerich/Berlin, 2013. – P. 395–402.
24. Bhardwaj, N. Harnessing the immune system to treat cancer // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1130–1136.
25. DiSaia, P.J., Creasman, W.T. (eds.). Clinical gynaecologic oncology. – 7th ed. – Mosby Elsevier, 2007. – 812 p.
26. Gattinoni, L., Powell, D.J., Rosenberg, S.A., Restifo, N.P. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – № 6. – P. 383–393.
27. Gavrusev, A., Strotsky, A., Malashchitsky, D. Extracorporeal magnetic therapy for the treatment of chronic prostatitis // Eur. Urol. Suppl. – 2017. – N16. – Vol. 5. – P. 2192.
28. Panagiotou, A., Gaias, S., Cruz, D.N. Extracorporeal therapies in sepsis // J. Intensive Care Med. – 2013. – № 28. – P. 281–295.
29. Rosenberg, S., Restifo, N., Yang, J., Morgan, R., Dudley, M. Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // Nature Reviews Cancer. – 2008. – № 8. – P. 299–308.
30. Sakuraba, A., Naganuma, M., Hibi, T., Ishii, H. Intensive therapy of granulocyte and monocyte absorption apheresis induces rapid remission in patients with ulcerative colitis // Gastroenterology. – 2003. – № 124. – P. 1379.
31. Yoshioka, S., Fujiwara, H., Nakayama, T. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF–embryo transfer // Hum Reprod. – 2009. – № 21. – P. 3290–3294.

РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗА РУБЕЖОМ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Солодкий В.А., Шерстнева Т.В., Меских Е.В., Измайлов Т.Р.*

«Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Москва

УДК: 618.19-006.6-089.844 (470); (1-87)

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.78.94.028

Резюме. Представлен анализ частоты использования реконструктивно-пластических операций после мастэктомии в России и в мире. Подобно значительному прорыву в раннем выявлении и лечении рака молочной железы наблюдается усовершенствование методов реконструкции молочной железы после мастэктомии. Современные методы реконструкции молочной железы включают использование собственных тканей (широчайшая мышца спины, прямая мышца живота), а также тканевых расширителей и имплантатов. Реконструкция молочной железы после мастэктомии безопасна с позиций онкологического аспекта проблемы и улучшает психо-эмоциональное состояние пациенток. Поскольку в большинстве развитых стран мира рак молочной железы вышел на первое место в общей структуре онкологических заболеваний у женщин, отмечается значительное наращивание темпов применения реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Приводятся данные ведущих российских онкологических учреждений, также свидетельствующие о росте числа реконструктивно-пластических операций на территории РФ.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции, аутологичный тканевой лоскут, тканевой расширитель, имплантат.

Рак молочной железы (РМЖ) прочно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин. Ежегодно в мире регистрируется 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей. Из них 1,7 млн. (2012 г.) приходится на РМЖ. Более 6 млн. больных ежегодно умирают от злокачественных опухолей, из них 377 тысяч (6,3%) погибают от РМЖ. К 2020 г. прогнозируется увеличение ежегодной заболеваемости раком молочной железы до 2 млн. [1].

Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от РМЖ в разных странах. В 2017 г. в США зарегистрировано 252 710 новых случаев РМЖ, что составило 30% от всей опухолевой патологии у женщин (92,9 на 100 тыс.) [2]. Однако наиболее часто РМЖ выявляется в Бельгии, Дании и Нидерландах (стандартизированный показатель заболеваемости 111,9; 105 и 99 на 100 тыс. населения, соответственно).

В России в 2016 г. зарегистрировано 68 547 новых случаев РМЖ, что составляет 21% от всех злокачественных опухолей у женщин. Стандартизированный показатель заболеваемости (на 100 000 населения) в 2016 г. – 50,85. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,97% за последние 10 лет. Прирост заболеваемости с 2006 г. составил 22,15% [3].

THE STATE OF THE ISSUE OF RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY FOR BREAST CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION AND IN THE WORLD

Solodkiy V.A., Sherstneva T.V., Meskih E.V., Izmailov T.R.*

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract. Aim of the study was to present rates of breast reconstruction after mastectomy. Just as there have been improvements in the early detection and treatment of breast cancer, there have also been improvements in the techniques used for breast reconstruction after mastectomy. Current breast reconstruction techniques are diverse and may involve the use of an autologous tissue flap (latissimus dorsi, rectus abdominis myocutaneous flaps are the most commonly used), a tissue expanders and prosthesis. Breast reconstruction after mastectomy is oncologically safe and is associated with high satisfaction and improved psychosocial outcomes. Since in most developed countries of the world breast cancer came first in the overall structure of cancer in women, there is a significant increase in the rate of use of breast reconstruction. The article presents the data of the leading Russian oncological institutions, which also testify to the growth of the number of breast reconstruction in the Russian Federation.

Keywords: breast cancer, breast reconstruction, autologous tissue flap, tissue expander, prostheses.

Несмотря на рост заболеваемости, в связи с совершенствованием скрининга, методов диагностики и лечения данной патологии процент ранних стадий с хорошим прогнозом значительно увеличился. Так, в 2016 г. удельный вес больных с опухолевым процессом I–II стадии от числа с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ составил 69,7%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,1%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снизилась с 10,3% в 2006 г. до 6,4% в 2016 г. Несмотря на это в структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте, составляя 17,0% [4].

Благодаря новым данным о биологии опухолей молочной железы, а также достижениям лекарственной и лучевой терапии, в последние годы удалось значительно улучшить результаты лечения данной патологии. В то же время отмечается явная тенденция к увеличению количества больных молодого возраста. В связи с этим, естественно, повышаются требования к качеству жизни пациентов, в частности, к эстетическим результатам лечения. Активное внедрение методов реконструктивной и пластической хирургии в онкологическую практику позволяет решить поставленную задачу.

Несмотря на увеличение частоты органосохраняющих операций, радикальная мастэктомия (РМЭ) остается

* e-mail: t-izm@mail.ru

основным видом хирургического вмешательства при наличии противопоказаний к радикальной резекции, что оказывается для женщины тяжелой психоэмоциональной травмой. Реконструктивно-пластические операции занимают главное место в реабилитации больных РМЖ и в настоящее время рассматриваются как этиотропное лечение психических расстройств, связанных с утратой женственности и целостности собственного органа [5–9].

Методы реконструкции молочной железы можно разделить на три группы: реконструкция с использованием синтетических материалов (экспандеров и имплантатов), собственных тканей и их комбинации. К первой группе относят двухэтапные операции с первичной дермотензией экспандером и последующей заменой на эндопротез. Ко второй группе – операции с использованием аутоотрансплантатов в виде торакодорзального лоскута, поперечного лоскута на прямых мышцах живота, DIEP-лоскута, ягодичного лоскута, лоскута боковой поверхности бедра, лоскута Рубенса. К третьей группе относят сочетание этих методик, когда в дополнение к собственным тканям применяют имплантаты, а также операции с формированием субмускулярного кармана для эндопротеза с использованием сетчатых или биологических имплантатов.

Анализ научной медицинской литературы свидетельствует о том, что общей мировой статистики реконструктивно-пластических операций при РМЖ не существует. Максимально подробная информация о проведенных операциях представлена Американской ассоциацией пластических хирургов (ASPS), однако эти данные отражают только информацию, полученную от членов ассоциации и не полностью характеризуют распространенность реконструктивных операций в США (Табл. 1) [10]. В 2016 г. в США было выполнено 109 256 реконструктивно-пластических операций, причем прирост количества операций с 2000 г. составил 39%.

В Канаде по данным на 2012 г. ежегодно выполняют около 6000 мастэктомий, из них в 16% случаев проводят разные виды реконструктивных операций (для сравнения – в США – в 38%) [11]. В Великобритании ежегодно у 43% заболевших РМЖ выполняют мастэктомию, из них в 21% случаев применяют реконструкцию МЖ. Причем отмечается рост одномоментных реконструктивно-пластических операций с 10% в 2002 г. до 21% в 2009 г. [12]. В Дании по данным на 1999–2006 гг. в 14% от всех мастэктомий выполнялись реконструктивные операции [13], в Австралии – 9–12% (причем авторы отмечают отсутствие прироста количества операций) [14]. По данным Park E.H. с соавт. в Корею отмечается снижение РМЭ с 61,3% в 2002 г. до 32,3% в 2012 г. за счет увеличения количества органосохраняющих операций (37,6% в 2002 г. и 67,2% в 2012 г.). Число реконструктивных операций в Корею значительно возросло с 380 в 2002 г. до 1279 операций в 2014 г. [15]. Также отмечают увеличение реконструкций и в Китае с 1,3% в 1990 г. до 5,1% в

2005 г., в данном исследовании авторы рассчитывают % относительно всех заболевших раком (а не к количеству мастэктомий), поэтому он столь низок [16].

Общегосударственная статистка реконструктивно-пластических операций в России не ведется. Однако отмечается прирост общего числа операций на молочной железе, проведенных в стационарах страны, с 99,8 тыс. в 2005 г. до 133,3 тыс. в 2016 г. [17].

Согласно данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за 5 лет проведено 1578 реконструктивных операций (Табл. 2) [18]. Одним из самых распространенных методов в клинике явилось использование торакодорзального лоскута в комбинации с имплантатом (29,5%). Во всех случаях, когда было необходимо проведение лучевой терапии, отдавалось предпочтение двухэтапным методикам (10,1% – одномоментные и отсроченные операции). В большинстве случаев лучевая терапия вызывала фиброз ткани в области удаленной МЖ, что приводило к проблемам при ее экспансии. Наиболее стабильный результат с оптимальной текстурой тканей удалось получить при использовании кожно-жировых лоскутов (42,3% в целом), в чем заключается их неоспоримое преимущество перед синтетическими материалами. На ранних стадиях РМЖ оптимальным методом являлось проведение органосохраняющих операций – радикальных резекций в онкопластическом варианте (18,1%).

Табл. 1. Количество реконструктивных операций на молочной железе, выполненных в США в 2016 г. (по данным ASPS)

Тип реконструкции	Количество операций
ВСЕГО	109 256 (в 2015 г. – 106 388, в 2000 г. – 78 832) – прирост с 2000 г. на 39%
Эндопротез	9 587 (8,8%)
Тканевой экспандер + эндопротез	79 019 (72,3%)
TRAM-лоскут	5 190 (4,7%)
DIEP-лоскут	8 585 (7,9%)
Лоскут широчайшей мышцы спины	6 151 (5,6%)
Другие типы лоскутов	724 (0,7%)
По времени проведения операции	
Одномоментные	78 932 (72,2%)
Отсроченные	30 324 (27,8%)
По времени проведения операции	
Односторонние	37 857 (34,6%)
Двусторонние	71 399 (65,4%)
По типу операции	
АДМ – ацеллюлярный дермальный матрикс	58 310
Редукция молочной железы	61 546
Удаление эндопротеза	18 778
По возрасту	
13–19 лет	531
20–29 лет	2 606
30–39 лет	12 499
40–54 лет	56 222
55 и старше	37 398

Солодкий В.А., Шерстнева Т.В., Меских Е.В., Измайлов Т.Р.
РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗА РУБЕЖОМ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Табл. 2. Количество пациентов в зависимости от типа реконструктивной операции на молочной железе, выполненной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (2012–2016 гг.)

Тип операции	Количество пациентов	
	Абс.	%
Радикальная резекция в онкопластическом варианте	285 (из них 198 – volume displacement, 87 – volume replacement)	18,1%
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и последующей заменой на эндопротез или лоскут	120	7,6%
Отсроченная реконструкция тканевым экспандером и последующей заменой на эндопротез	40	2,5%
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом в сочетании с ТДЛ/АДМ	450 (у 48 – двухсторонняя) + 15 (АДМ – ацеллюлярный дермальный матрикс)	29,5%
DIEP-лоскут	92	5,8%
TRAM-лоскут	550	34,8%
ТДЛ-лоскут	26	1,7%
ВСЕГО	1578	100%

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена за 2 года проведено 474 реконструктивно-пластических операций (Табл. 3) [19]. Причем в половине случаев (49,6%) проведено органосохраняющее лечение в виде радикальной резекции с одномоментной реконструкцией собственными тканями железы. Второе место по частоте занял двухэтапный метод реконструктивно-пластических операций (31,2%), достоинствами которого явилось постепенное растяжение кожных покровов и тем самым создание кармана для протеза большого объема, а также возможность изменения объема тканевого расширителя. Гораздо реже проводились реконструкции с помощью кожно-жировых лоскутов (7,6%), что было связано с частыми осложнениями в виде краевого некроза кожи, тромбоза нижней эпигастральной артерии, диастаз краев раны в донорской зоне.

По данным РНЦРР за 3 года проведено 342 реконструктивных операции, причем приоритетным оказался двухэтапный метод с установкой тканевого расширителя (36,6% одномоментно с подкожной мастэктомией, 7,3% – отсроченно), а также заменой тканевого расширителя на анатомический эндопротез (26%). Реконструкции с помощью кожно-жировых лоскутов в последние три года не проводились. В 2015 г. проведено 346 РМЭ без реконструктивных операций, в 2016 г. – 385, в 2017 г. – 375. С учетом кожносохраняющих мастэктомий – в 2015 г. – 366, в 2016 г. – 440, в 2017 г. – 446. Тогда процент проведенных реконструктивных операций в РНЦРР от общего количества мастэктомий составил в 2015 г. – 5,5%, в 2016 г. – 12,5%, в 2017 г. – 15,9%.

До настоящего времени основной операцией при РМЖ являлось полное удаление молочной железы с регионарными лимфатическими узлами и нередко – подлежащими грудыми мышцами, однако такое вмешатель-

Табл. 3. Количество пациентов в зависимости от типа реконструктивной операции на молочной железе, выполненной в ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена (2013–2015 гг.)

Тип операции	Кол-во больных	
	Абс.	%
Органосохраняющее лечение с одномоментной реконструкцией собственными тканями железы	235	49,6%
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и последующей заменой на эндопротез	148	31,2%
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом в сочетании с ШМС/сетчатый имплантат/ биологический имплантат	55	11,6%
TRAM-лоскут	14	3%
ТДЛ-лоскут	22	4,6%
ВСЕГО	474	100%

Табл. 4. Динамика реконструктивных операций на молочной железе, проведенных в ФГБУ РНЦРР Минздрава России (2015–2017 гг.)

Тип операции	Кол-во реконструктивных операций			
	2015 г. абс.	2016 г. абс.	2017 г. Абс.	ВСЕГО
Радикальная резекция в онкопластическом варианте	6	29	45	80 (23,4%)
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером	19	50	56	125 (36,6%)
Отсроченная реконструкция тканевым экспандером	2	11	12	25 (7,3%)
Замена тканевого экспандера на постоянный анатомический протез	17	24	48	89 (26%)
Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом в сочетании с ТДЛ	1	5	15	21 (6,1%)
Удаление тканевого расширителя/ эндопротеза	–	1	1	2 (0,6%)
ВСЕГО	45	120	177	342 (100%)

ство приводит к инвалидизации больной, деформируя фигуру и лишая привлекательности, что способствует психологическому стрессу и ряду социальных и семейных проблем.

В ведущих федеральных центрах России на протяжении последних лет разработаны и внедрены новые типы операций, которые позволяют сохранить молочную железу за счет экономных органосохраняющих вмешательств или реконструктивно-пластических операций. Рандомизированные исследования во всем мире показали, что при соблюдении показаний применение одномоментной реконструктивно-пластической или органосохраняющей операции не ухудшает прогноз, но способствует хорошим или отличным эстетическим результатам, возвращая женщину к полноценной жизни сразу после завершения хирургического этапа лечения.

Реконструктивные операции начинают применяться и в различных областях РФ. По данным онкологического

Табл. 5. Динамика оперативных вмешательств при РМЖ в Новгородской области (по данным ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород)

Тип операции	Год									Итого
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
РМЭ	174	171	167	189	218	196	162	162	120	1559
РРМЖ	2	3	7	12	14	64	98	66 (21,6%)	58 (16,6%)	324
РПО:	–	–	–	–	6	13	17	39 (12,7%)	70 (22,2%)	145
– РРМЖ с пластикой ТДЛ	–	–	–	–	1	5	9	2	–	17
– РРМЖ с пластикой имплантатом	–	–	–	–	–	3	3	30	68	104
– РМЭ с ТДЛ + БС	–	–	–	–	5	5	5	7	2	24
ВСЕГО	176	174	174	201	244	286	294	306	318	2173

Примечания: РРМЖ – радикальная резекция молочной железы, РПО – реконструктивно-пластические операции.

Табл. 6. Реконструктивно-пластические операции в Самарской области в период 2012–2013 гг. (по данным Самарского областного клинического онкологического диспансера)

тип операции	количество больных	
	абс.	%
ТРАМ-лоскут	37	44,6%
ТДЛ-лоскут	2	2,4%
Эндопротез	31	37,3%
Экспандер/эндопротез	13	15,7%
ВСЕГО	83	100%

диспансера Новгородской области за пять лет проведено 324 органосохраняющие операции и 145 реконструктивно-пластических операций (Табл. 5) [20].

По данным онкологического диспансера Самарской области за два года проведено 83 реконструктивно-пластических операций (Табл. 6) [21].

Пластическая и реконструктивная хирургия непрерывно развиваются, улучшаются и дополняются существующие методики, на основе результатов передовых научных исследований разрабатываются принципиально новые. Прогрессивные позиции в вопросах ранней диагностики и лечения РМЖ в мировой практике в настоящее время занимают США. Конечные результаты работы системы медицинской помощи женщинам с РМЖ в этой стране в виде показателя 5-летней выживаемости больных с ранними формами (без поражения регионарных лимфоузлов) в начале XXI века достигли 98%, а у лиц с отдаленными метастазами – 26%. В то же время, общая пятилетняя выживаемость всей когорты пациентов с любой стадией РМЖ в США составила 88%, а десятилетняя выживаемость – 80% [1]. В Западной Европе 5-летняя выживаемость составила 74%, в Восточной Европе – 58%, в Японии – 75%, а в развивающихся странах – 57% [1]. В России пока отсутствуют систематизированные данные о популяционной выживаемости, однако смертность от РМЖ за последние годы увеличилась более чем на 10%, в то же время, как в США она уменьшилась на 23%, а в Англии – на 20%. Соотношение умерших от РМЖ к заболевшим в России – 0,49, аналогичный показатель в США – 0,19 (в 2,5 раза ниже).

В последние годы значительно изменились требования к эстетическим результатам хирургического лечения больных РМЖ. Очевидным становится факт наращивания реконструктивно-пластических операций как за рубежом, так и на территории РФ, причем как по данным ведущих российских федеральных учреждений, так областных центров.

Необходимо отметить общемировые тенденции в развитии онкопластической хирургии молочной железы. Вопрос о сроках выполнения и предпочтительных методах реконструкции при радикальной мастэктомии обсуждается уже давно. Если обратиться к статистическим данным США, то видна явная динамика увеличения числа одномоментных реконструкций за последние годы. По данным J.H. Rowland et al. [22], до 1990-х гг. одномоментные реконструкции выполнялись лишь в 40% случаев мастэктомий, а после 2000 г. доля одномоментных операций возросла до 70%. По данным ведущих федеральных центров России одномоментные операции составляют 37,1–42,8% от всех реконструктивных операций.

Преимущества одномоментных реконструкций очевидны. Во-первых, это возможность частичного или полного сохранения кожи молочной железы. Во-вторых, в этом случае удается добиться сохранения таких важных анатомических структур, как инфрамаммарная борозда, латеральный и медиальный край кожного кармана железы. Не в последнюю очередь важно и благоприятное психоэмоциональное состояние больной, которой выполнили реконструкцию одномоментно. К недостаткам одномоментных операций относится большее число хирургических осложнений, возникающих как в следствии лимфорреи после лимфаденэктомии, так и на фоне послеоперационной химиотерапии или лучевой терапии [23].

Необходимо отметить, что в настоящее время пациентам проводится курс послеоперационной радиотерапии как в стандартном режиме, так и в режиме гипофракционирования, при этом во втором случае риск осложнений при реконструктивных вмешательствах существенно возрастает. При планировании радиотерапии в ряде случаев не учитывается плотность, структура и расположение имплантата, однако благодаря распростра-

ненности высокоэнергетических линейных ускорителей, оснащенных мультилепестковыми коллиматорами, а также системе объемного дозиметрического планирования, возможно значительно снизить лучевую нагрузку на критические органы и системы, при этом максимально гомогенно компилировать дозу в очаге мишени, с учетом наличия экспандера или эндопротеза.

Фактором, определяющим этапность выполнения реконструкции и значительно влияющим на выбор ее метода, является необходимость проведения лучевой терапии в послеоперационном периоде. Известно, что лучевая терапия значительно увеличивает количество капсулярных контрактур, инфекционных осложнений и протрузий при реконструкции имплантатами. При реконструкции собственными тканями отмечаются фиброз и деформация тканей, развитие участков липосклероза лоскута.

Чтобы снизить частоту осложнений, связанных с проведением лучевой терапии, Steven J. Kronowitz предложил алгоритм хирургического лечения, суть которого сводилась к выполнению, в большинстве случаев, двухэтапных реконструкций [24]. На первом этапе всем пациенткам с высокой вероятностью назначения лучевой терапии предлагалось устанавливать тканевой экспандер. Если по данным послеоперационного гистологического исследования проведение лучевой терапии было обязательным, то предлагалось проведение второго этапа реконструкции – замены экспандера на имплантат. Если все же возникала необходимость проведения лучевого лечения, то после его окончания второй этап выглядел иначе: экспандер менялся на лоскут собственных тканей.

В настоящее время в распоряжении реконструктивного хирурга имеется целый арсенал методик и материалов, позволяющих выполнять восстановление формы и объема удаленной молочной железы. Это тканевые экспандеры и имплантаты, у которых различаются форма, объем и разновидность покрытия. Кроме того, постоянно появляются описания новых тканевых комплексов и происходит модификация открытых ранев.

Однако реконструкция молочной железы собственными тканями позволяет добиться более естественных форм, несмотря на большую травматичность и длительные сроки реабилитации. Sgarzani R. et al. исследовали степень удовлетворенности пациенток от реконструкции молочной железы при использовании аутоотканей и синтетических материалов и пришли к выводу, что в первом случае она достоверно выше [25].

Чем больше период наблюдения, тем очевиднее, что количество повторных операций при использовании имплантатов неизменно увеличивается, а процент коррекций при использовании аутоотканей – снижается. Исследование новых анатомических зон позволяет брать тканевой лоскут там, где есть избыток тканей. Общий вектор поиска донорских зон для забора лоскута направлен в сторону уменьшения травматизации. Если С.Р. Harttrampf в 1986 г. описал использование переме-

щенного лоскута на прямых мышцах живота (TRAM) [26], то сегодня все чаще используется кожно-жировой лоскут на перфорантном сосуде из бассейна нижней эпигастриальной артерии (DIEP). В этом случае прямые мышцы остаются интактными, уменьшая травму передней брюшной стенки. Однако статистика США показывает, что общий процент подобных сложных микрохирургических реконструкций остается стабильно невысоким и достигает 5–8% [10]. По данным Российских центров отмечается широкий разброс использования аутопластики, от полного отсутствия подобных операций (РНЦПР – за последние три года) до 42,3% (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).

Таким образом актуальность вопросов выбора типа операции, а также обследования женщин с реконструированной молочной железой и алгоритма их ведения не вызывает сомнений, при этом учитывается мнение пациентки и квалификация пластического хирурга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>.
2. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018 ©2017, American Cancer Society, Inc [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена 2017 – 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj M.: MNIIOI im. P.A. Gercena 2017 – 250 s].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена 2017 – 236 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj M.: MNIIOI im. P.A. Gercena 2017 – 236 s].
5. Маммология: национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 328 с. [Mammologiya: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. V.P. Harchenko, N.I. Rozhkovoy. – Moskva: GEOTAR – Media, 2009. – 328 s].
6. Лetyagin, В.П. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы / В.П. Лetyagin, Т.А. Григорьева // РМЖ Онкология. – 2013. – № 1. – С. 6–11. [Letyagin, V.P. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii v lechenii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy / V.P. Letyagin, T.A. Grigor'eva // RMZH Onkologiya. – 2013. – № 1. – С. 6–11].
7. Малыгин, С.Е. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы / С.Е. Малыгин, Е.Н. Малыгин, С.Б. Петерсон и др. // Вестник РГМУ. – 2013. – № 4. – С. 24–27. [Malygin, S.E. Mestnye i regional'nye recidivy posle mastektomii s odnomentnoy rekonstrukciej pri rake molochnoj zhelezy / S.E. Malygin, E.N. Malygin, S.B. Peterson i dr. // Vestnik RGMU. – 2013. – № 4. – С. 24–27].
8. Крохина, О.В., Соболевский В.А., Егоров Ю.С. Варианты реконструктивных операций при раке молочной железы / О.В. Крохина, В.А. Соболевский, Ю.С. Егоров // X Российский онкологический конгресс: материалы конгрессов и конференций. – М., 2006. [Krohina, O.V., Sobolevskij V.A., Egorov YU.S. Varianty rekonstruktivnyh operacij pri rake molochnoj zhelezy / O.V. Krohina, V.A. Sobolevskij, YU.S. Egorov // X Rossijskij onkologicheskij kongress: materialy kongressov i konferencij. – M., 2006].
9. Галич, С.П. Реконструктивная хирургия груди. Руководство для врачей / С.П. Галич, В.Д. Пинчук. – Киев: Книга-плюс, 2011. – 264 с. [Galich, S.P. Rekonstruktivnaya hirurgiya grudi. Rukovodstvo dlya vrachej / S.P. Galich, V.D. Pinchuk. – Kiev: Kniga-plyus, 2011. – 264 s].

10. 2016 Plastic Surgery Statistics Report. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2016/plastic-surgery-statistics-full-report-2016.pdf>.
11. Canadian Cancer Society [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.newswire.ca/news-releases/fewer-than-1-in-5-canadian-women-have-breast-reconstruction-after-mastectomy-649203173.html>.
12. Thiruchelvam, P.T.R. Post-mastectomy breast reconstruction / P.T.R. Thiruchelvam, F. McNeill, N. Jallali et al. // *BMJ*. – 2013. – 347. P. 590.
13. Hvilsum, G.B. Socioeconomic position and breast reconstruction in Danish women / G.B. Hvilsum, L.R. Holmich, K. Frederiksen et al. // *Acta Oncol.* – 2011. – 50. – P. 265–273.
14. Hall, S.E. Inequalities in breast cancer reconstructive surgery according to social and locational status in Western Australia / S.E. Hall, C.D.J. Holman // *Eur J Surg Oncol.* – 2003. – 29. – P. 519–525.
15. Park, E.H. Basic Facts of Breast Cancer in Korea in 2014: The 10-Year Overall Survival Progress / E.H. Park, S.Y. Min, Z. Kim et al. // *Journal of Breast Cancer.* – 2017. – 20(1). – P. 1–11.
16. Yu, K.D. Development and trends of surgical modalities for breast cancer in China: a review of 16-year data / K.D. Yu, G.H. Di, J. Wu et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – 14. – P. 2502–2509.
17. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. – М., 3-46 2017. – 170 с. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf [Zdravoohranenie v Rossii. 2017: Stat.sb./Rosstat. – М., Z-46 2017. – 170 s. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]
18. Соболевский, В.А., Ивашков, В.Ю., Мехтиева, Н.И. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы // *Практическая онкология.* – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 246–255. [Sobolevskij, V.A., Ivashkov, V.YU., Mekhtieva, N.I. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii pri rake molochnoj zhelezy // *Prakticheskaya onkologiya.* – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 246–255].
19. Зирияходжаев, А.Д., Волченко, А.А., Ермошченкова, М.В. с соавт. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы // *Поволжский онкологический вестник.* – 2015. – № 3. – С. 38–44. [Zikiryahodzhaev, A.D., Volchenko, A.A., Ermoshchenkova, M.V. s soavt. Algoritm vybora rekonstruktivno-plasticheskikh operacij u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2015. – № 3. – С. 38–44].
20. Тверезовский, С.А., Черенков, В.Г., Петров, А.Б. с соавт. Анализ состояния диагностики и лечения рака молочной железы до и после внедрения маммографического скрининга // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2015. – № 5. – С. 24–27. [Tverezovskij, S.A., Cherenkov, V.G., Petrov, A.B. s soavt. Analiz sostoyaniya diagnostiki i lecheniya raka molochnoj zhelezy do i posle vnedreniya mamograficheskogo skrininga // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena.* – 2015. – № 5. – С. 24–27].
21. Кочетков, Р.И., Савельев, В.Н., Борисов, А.П. с соавт. Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы с сохранением сосково-ареолярного комплекса // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* – 2015. – Т. 17, № 2(3). – С. 567–573. [Kochetkov, R.I., Savel'ev, V.N., Borisov, A.P. s soavt. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy s sohraneniem soskovo-areolyarnogo kompleksa // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* – 2015. – Т. 17, № 2(3). – С. 567–573].
22. Rowland, J.H., Desmond, K.A., Meyerowitz, B.E. et al. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2000. – Vol. 92. – № 17. – P. 1422–1429.
23. Ивашков, В.Ю., Соболевский, В.А. Клинический случай лечения длительной лимфореи, возникшей после радикальной мастэктомии // *Поволжский онкологический вестник.* – 2015. – № 3. – С. 67–72. [Ivashkov, V.YU., Sobolevskij, V.A. Klinicheskij sluchaj lecheniya dlitel'noj limforrei, vznikshej posle radikal'noj mastektomii // *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2015. – № 3. – С. 67–72].
24. Kronowitz, S.J. Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy: Current Issues // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2004. – Vol. 114. – № 4. – P. 950–960.
25. Sgarzani, R., Negosanti, L., Morselli, P.G. et al. Patient Satisfaction and Quality of Life in DIEAP Flap versus Implant Breast Reconstruction // *Surgery Research and Practice.* – 2015. – № 4. – P. 1–7.
26. Hartrampf, C.R. Jr., Bennett, G.K. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients // *Annals of Surgery.* – 1987. – Vol. 205. – № 5. – P. 508–519.

ПРОФЕССОР Э.Т. КОХЕР – ФИЗИОЛОГ, ПАТОЛОГ И ХИРУРГ

**Земляной В.П., Сигуа Б.В.*,
Филенко Б.П., Данилов А.М.,
Мавиди И.П., Мельников В.А.,
Сопия Э.Р., Захаров Е.А.**

*Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

УДК: 612+616-091+617-057.4
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.46.71.029

PROFESSOR E.T. KOCHER – PHYSIOLOGIST, PATHOLOGIST AND SURGEON

Zemlyanoy V.P., Sigua B.V.*, Filenko B.P., Danilov A.M., Mavidi I.P., Mel'nikov V.A., Sopiya E.H.R., Zaharov E.A.
North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Abstract. The biography of the contribution of the Swiss surgeon, Nobel laureate E.T. Kocher in the development of medical science.

Keywords: Koher, surgery, biography.

Резюме. Кратко изложены биография и вклад швейцарского хирурга, лауреата Нобелевской премии Э.Т. Кохера в развитие медицинской науки.

Ключевые слова: Кохер, хирургия, биография.

Исполнилось 100 лет со дня смерти выдающегося швейцарского хирурга, лауреата Нобелевской премии Эмиля Теодора Кохера, чей вклад в мировую хирургию невозможно переоценить.

Э.Т. Кохер родился 25 августа 1841 года в г. Берн и был старшим из пятерых детей. Его отец был высококвалифицированным инженером, служил примером трудолюбия и упорства для сына. Мать будущего хирурга привила ему глубокий интерес к изучению философии и религии.

После окончания средней школы Э.Т.Кохер поступил в Бернский университет на медицинский факультет, который окончил с отличием в возрасте 24 лет. Финансовое состояние семьи позволило Кохеру учиться у многих знаменитых хирургов. В последующие пять лет он практиковался в Париже, Лондоне, Берлине и Вене у таких выдающихся хирургов как Д. Листер, Д. Педжет, Б. фон Лангенбек, Т. Бильрот. Особую роль в профессиональном становлении Э.Т. Кохера сыграли Д. Листер и Т. Бильрот, которых он считал своими учителями [2].

Проходя стажировку под началом Д. Листера, Э.Т. Кохер стал убежденным сторонником антисептики [2]. В Вене Э.Т. Кохер работал в клинике профессора Теодора Бильрота, изучал источники послеоперационных инфекций, проводил клинко-морфологический анализ взаимосвязи между симптомами некоторых заболеваний с общими и частны-

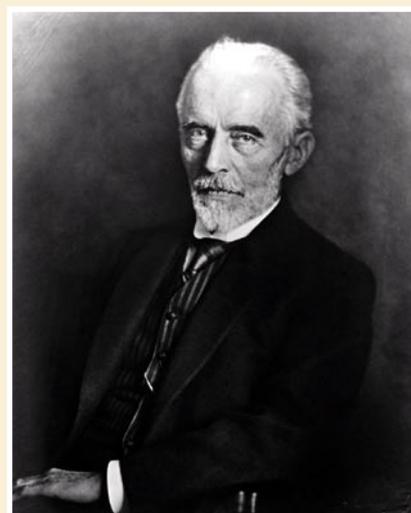
ми морфологическими изменениями. В этот период Э.Т. Кохер предложил ряд хирургических инструментов, среди которых ложки, щипцы, желобоватый зонд, стеклянная трубка для дренажей, желудочный жом, кровоостанавливающий зажим, которые используются и в настоящее время [2].

Энтузиазм и талант Э.Т. Кохера были замечены Т. Бильротом, который очень высоко ценил способности молодого хирурга и сразу после обучения пригласил его работать в свою клинику. Это предложение, безусловно, было заманчивым, однако Э.Т.Кохер в 1866 году принял решение вернуться в Берн. «Моё сердце подсказывает мне вернуться на родину и поделиться со своими соотечественниками теми навыками, которые я приобрел», – писал молодой хирург своему другу [1; 4].

Вплоть до 1869 года Э. Кохер работал помощником главного врача детской больницы в Берне, а в последующие три года занимал должность ассистента в университетской клинике [12].

В 1869 году Э.Т. Кохер женился на Марии Уитчи. Один из трех сыновей – Альберт впоследствии стал хирургом. Семья для Э.Т. Кохера всегда была самой надежной поддержкой и опорой [2; 8; 11].

Э.Т. Кохер был универсальным хирургом-виртуозом, который одинаково успешно выполнял оперативные вмешательства при заболеваниях различных



Эмиль Теодор Кохер (1841–1917)

органов. Занимаясь хирургией на органах брюшной полости, Теодор Кохер разработал способ резекции желудка (модификация резекции по Бильрот-I), способ мобилизации двенадцатиперстной кишки. Ученому также принадлежат нововведения в хирургии печени и желчной системы, среди них оперативные доступы к печени и желчным путям, операция при ущемленных в Фатеровом сосочке камнях, операция, которая известна под названием Томсона-Кохера при обтурации желчных протоков [4].

Помимо абдоминальной хирургии Теодор Кохер занимался кардиохирур-

* e-mail: nmhc@mail.ru

гией (метод рассечения перикарда), гинекологией (вентрофиксация при пролапсе матки), хирургическим лечением болезней пищевода (в частности, лечением дивертикулов), а также оперативным вмешательством при заболеваниях почек (нефропексия при нефроптозе) [4].

В 1870 году учёный предложил методику вправления вывихов плечевого и бедренного суставов. Были разработаны оперативные доступы к некоторым суставам. Занимался Э.Т. Кохер также экспериментальными исследованиями. Вместе с И. Регером и К. Брунсом он предложил теорию гидравлического действия в патогенезе огнестрельных ран. Э.Т. Кохер занимался вопросами оперативного лечения заболеваний молочной железы, а предложенный им доступ при мастэктомии для лечения рака молочной железы и оперативное вмешательство при диффузном поражении молочной железы были высоко оценены коллегами и названы в его честь [4; 5].

В 1872 году при активной поддержке студенчества и рекомендаций Теодора Бильрота и Бернгарда фон Лангенбека Э.Т. Кохер стал профессором хирургии и получил должность руководителя университетской хирургической клиники в Берне. Т. Бильрот писал: «Всё им опубликованное в медицинской печати озарено ясностью пронизательного ума. Уже сейчас с полной уверенностью и ответственностью можно утверждать, что перед нами подлинный тип хирурга-ученого, который станет и педагогом высочайшего класса» [1]. В клинике Э.Т. Кохера начал применять и пропагандировать антисептические методы Д. Листера и великолепную хирургическую технику Т. Бильрота. Э.Т. Кохер с огромной преданностью относился к делу. Он мог проводить много часов в операционной, выполняя сложнейшие оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полостей. Кроме того, Э.Т. Кохер с энтузиазмом оперировал больных с травмами, выполнял операции на головном мозге. В частности, он определил топографический ориентир для выполнения пункции переднего рога бокового желудочка головного мозга (точка Кохера) [2; 4].

В 1872 году Э.Т. Кохер провел свою первую тиреоидэктомию. До этого момента смертность, связанная с этим хирургическим вмешательством, достигала 75%. Хирурги всего мира считали, что тиреоидэктомия – одна из самых опасных операций. Во Французской Академии медицины было запрещено выполнять тиреоидэктомию. Несмотря на это, Э.Т.

Кохер продолжал изучать анатомию и физиологию щитовидной железы, что позволило ему значительно улучшить технику и, несмотря на страхи и запреты других хирургов, он приступил к выполнению тиреоидэктомии в клинике. Впоследствии, основываясь на статистических данных за 10 лет, Э.Т. Кохер сообщил о 12,8% летальности. Этот успех был связан с его методом оперативного вмешательства, который отличался от традиционного подхода, используемого в то время. Знания анатомии и физиологии, а также скрупулезная хирургическая техника позволяла рассекать ткани с минимальной кровопотерей. «Не быстро, но безопасно», – такой совет давал Э.Т. Кохер молодым хирургам. Уже к 1912 году Э.Т. Кохер выполнил порядка 5000 тиреоидэктомий с помощью разработанной им хирургической техники. При этом смертность составила лишь 0,5% [9].

Кроме хирургических аспектов лечения, Э.Т. Кохер огромное внимание уделяет физиологии щитовидной железы. Так, в 1883 году Теодор Кохер обнаруживает, что у пациентов после тотального удаления щитовидной железы, особенно прооперированных в подростковом возрасте, развивается состояние, похожее на кретинизм. Больные жалуются на слабость, утомляемость, сонливость, двигательную заторможенность, замедленные речи и мышления. Было подмечено, что в случаях, когда щитовидная железа удалялась не полностью, то проявления гипотиреоза у пациентов были незначительны, а в некоторых случаях он не развивался и вовсе. Э.Т. Кохер подчеркивал важность сохранения паращитовидных желез [2; 6; 10].

Э.Т. Кохер исследовал изменения биохимических показателей при гипотиреозе. В начале XX-го века немецкий ученый Евгений Бауман, основываясь на результатах исследований Э.Т. Кохера, предложил использовать сырой экстракт ткани щитовидной железы для лечения больных кретинизмом и микседемой. Фактически это был прообраз современной заместительной гормональной терапии [2].

Теодор Кохер был одним из активных приверженцев метода Д. Листера и внедрил в хирургию антисептику, а затем и появившуюся асептику. Э.Т. Кохер являлся инициатором основания первого в Европе института бактериологии. Он предложил метод стерилизации шёлка, который используется до сих пор. Ему принадлежит создание мер профилактики бактериального заражения ран и

способа их обработки хлором. Э.Т. Кохер пропагандировал важность полного раскрытия и тампонады инфицированных ран. Результатом его наблюдений и совершенствования правил асептики и антисептики стала книга «Лекции о хирургических инфекционных болезнях», изданная в 1895 году [4; 5].

На Международном конгрессе в Риме Э.Т. Кохер представил обзор своих работ, а затем опубликовал две монографии: «Об огнестрельных ранениях» (1880) и «Теория огнестрельных ранений, причиненных пулями малого калибра» (1895) [2].

Научное наследие Э.Т. Кохера включает в себя 244 опубликованных работы – это статьи, книги, монографии, пособия и руководства. Книга «Учение о хирургических операциях» (1892) издавалась шесть раз, была переведена на несколько языков и стала хирургическим пособием, принятым в США и Европе. Не менее важные работы Э.Т. Кохера были посвящены методам лечения острого остеомиелита, заболеваний желудка, пептических язв, болезням желчного пузыря, раку прямой кишки, паховым грыжам и даже эпилепсии [2; 11].

Теодора Кохера многое связывало и с нашей страной. В 1897 году он посетил Москву, где проходил 12-й Международный съезд врачей. В 1913 году в клинику Э.Т. Кохера обратились Н.К. Крупская и В.И. Ленин. Причиной этого визита стала базедова болезнь, которой страдала Надежда Константиновна. Н.К. Крупская была прооперирована Э.Т. Кохером 23 июня 1913 года, а двумя месяцами позднее В.И. Ленин написал письмо Л.М. Книпович, которая была его партийной соратницей: «Усиленно совету ехать в Берн: лечиться надо, и только Кохер вылечит может» [5; 6]. Хирургическую клинику в Берне в те времена посетило множество известных российских хирургов. Среди них были: М.М. Кузнецов, который являлся на тот момент доцентом Харьковского университета (1897), С.Р. Миротворцев (1911), а также профессор А.С. Таубер (1882 и 1891 гг.). Они оставили самые лестные отзывы о работе великого хирурга. Авторитет Э.Т. Кохера был настолько высок, что даже известный по тем временам петербургский хирург А.А. Троянов, игнорировавший опыт иностранных врачей, говорил хвалебные речи в адрес швейцарского ученого: «Это, несомненно, умный мужик» [5; 6].

В 1902 году Теодор Кохер избран президентом немецкого общества хирургов

гов в Берлине, а в 1905 году – президентом I Международного конгресса хирургов в Брюсселе [7,10]. Также он являлся почетным членом Королевской коллегии хирургов и Королевского научного общества Великобритании, Американского хирургического общества, Нью-Йоркской медицинской академии, Коллегии врачей Филадельфии, Имперской медицинской академии в Санкт-Петербурге, Медицинского общества Финляндии и других различных обществ в Вене, Турине, Лондоне, Париже, Дрездене и Лейпциге [8; 10].

В 1909 году Эмилю Теодору Кохеру была присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии «за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы». Он стал первым хирургом, который удостоился этой награды [2; 10]. Все деньги, которые ему полагались вместе с премией, 200 000 швейцарских франков, ученый направил в Бернский университет на строительство Исследовательского Института Биологии [12].

В 1911 году Э.Т. Кохер покинул пост руководителя клиники, но, несмотря на это, продолжал оперировать. Последнюю операцию он выполнил за 3 дня до своей смерти [4; 10]. 25 июля 1917 года Эмиль Теодор Кохер впал в кому, а двумя днями позднее, 27 июля, не дожив до 76 лет менее месяца, великий хирург скончался. Похоронен Э.Т. Кохер на Бремгартенском кладбище в родном Берне [12].

Его последователем и самым известным учеником был не менее великий хирург Цезарь Ру, который, как и его учитель, был универсальным хирургом, новаторский дух которого распространился почти на все области хирургии [3].

Как и предрекал великий Т. Бильрот, Э.Т. Кохер стал известен современникам и как выдающийся педагог, а его методика преподавания актуальна и по сей день и может быть сведена к 4 пунктам:

- 1) важность тщательных и повторных наблюдений;
- 2) знание анатомии, патологии и хирургических методов;

- 3) точность, внимательность и терпение во время выполнения хирургических манипуляций: принцип «не быстро, но безопасно»;

- 4) критическая проверка результатов [9].

В заключение следует сказать, что Эмиль Теодор Кохер относится к величайшим хирургам мира, а его вклад в хирургию огромен. Несмотря на все достижения современной медицины, многие открытия и изобретения, сделанные Э.Т. Кохером, используются и в настоящее время.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулин, В.И. Клиническая медицина от истоков до 20 века / В.И. Бородулин. – М.: РОИМ, 2015. – 127 с. [Borodulin, V.I. Klinicheskaya medicina ot istokov do 20 veka / V.I. Borodulin. – M.: ROIM, 2015. – 127 s].
2. Губский, Е.Ф. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия / Е.Ф. Губский [и др]. – М.: Прогресс, 1992. – С. 595–597. [Gubskij, E.F. Laureaty Nobelevskoj premii: Enciklopediya / E.F. Gubskij [i dr]. – M.: Progress, 1992. – S. 595–597].
3. Евсеев, М.А. Цезарь Ру: хирург и гражданин мира / М.А. Евсеев // Хирургическая практика. – 2014. – №4. – С. 49–54. [Evseev, M.A. Cezar' Ru: hirurg i grazhdanin mira / M.A. Evseev // Hirurgicheskaya praktika. – 2014. – №4. – S. 49–54].
4. Мирский, М.Б. Нобелевский лауреат Теодор Кохер / Марк Мирский // «Медицинская газета». – 2007. №94. – С. 2. [Mirskij, M.B. Nobelevskij laureat Teodor Koher / Mark Mirskij // «Medicinskaya gazeta». – 2007. №94. – S. 2].
5. Таубер, А.С. Современные школы хирургии в главнейших государствах Европы / А.С. Таубер. – С.-ПЕТЕРБУРГЪ: Типография С.Н. Худекова, 1893. – 755 с. [Tauber, A.S. Sovremennye shkoly hirurgii v glavnejshih gosudarstvah Evropy / A.S. Tauber. – S.-PETERBURG: Tipografiya S.N. Hudekova, 1893. – 755 s].
6. Теличкин, И.А. Теодор Кохер (к 150-летию со дня рождения) / И.А. Теличкин // Вестник хирургии. – 1991. – №№7–8. – С. 137–139. [Telichkin, I.A. Teodor Koher (k 150-letiyu so dnya rozhdeniya) / I.A. Telichkin // Vestnik hirurgii. – 1991. – №№7–8. – S. 137–139].

7. Andrén-Sandberg, A. Theodor Kocher (1841–1917) – a surgical maestro / A. Andrén-Sandberg, G. Mai // Dig surg. – 2001. – Vol.18, №4. – P. 311–316.
8. Bumbaširevic, M.Z. Emil Theodor Kocher (1841–1917) – orthopaedic surgeon and the first surgeon Nobel Prize Winner / Marko Z. Bumbaširevic [et al]. // Acta Chirurgica Iugoslavica. – 2015. – Vol. 60, №3. – P. 7–11.
9. Chiesa, F. The 100 years Anniversary of the Nobel Prize Award winner Emil Theodor Kocher, a brilliant far-sighted surgeon / F. Chiesa // Acta Otorhinolaryngologica Italica. – 2009. – Vol. 29, №6. – P. 289.
10. Kazi, R. Theodor E. Kocher (1841–1917): Nobel Surgeon of the Last Century / R. Kazi, P. Rhys-Evans // Acta Otorhinolaryngologica Italica. – 2003. – Vol.3, №1. – P. 1–2.
11. Рибаків, С.Й. Еміль Теодор Кохер – видатний хірург, учений, особистість / С.Й. Рибаків // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – Т.4, №37. С. 65–69. [Ribakov, S.J. Emil' Teodor Koher – vidatnij hirurg, uchenij, osobistist' / S.J. Ribakov // Klinichna endokrinologiya ta endokrinna hirurgiya. – 2011. – T.4, №37. S. 65–69.]
12. Shampo M.A. Emil Theodor Kocher: Innovative Surgeon / Marc A. Shampo // Journal of Pelvic Surgery. – 2001. – Vol. 7, №1. – P. 34–36.
13. Worni, M. Emil Theodor Kocher / M. Worni, JA Sosa // Surgical endocrinopathies: Clinical management and the founding figures. – 2015. – P. 13–16.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ • CLINICAL OBSERVATIONS

ОДНОПРОСВЕТНАЯ УНИЛАТЕРАЛЬНАЯ ТЕХНИКА УДАЛЕНИЯ КАВА-ФИЛЬТРА

Виллер А.Г.*, Хачатуров А.А., Стойко Ю.М.,
Яшкин М.Н., Боломатов Н.В.,
Марчак Д.И., Литвинов А.А.

Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.1-089

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.90.19.030

Резюме. Более 50 лет в клинической практике для профилактики тромбоэмболии легочных артерий используются кава-фильтры различных модификаций. После снижения уровня риска венозной тромбоэмболии существует возможность удаления временного кава-фильтра, однако, на практике это не всегда возможно. В настоящей статье приводится опыт оригинального метода удаления кава-фильтра из нижней полой вены, позволяющий предотвратить осложнения, обусловленные самим фильтром, а не тромботическим процессом. Разработанная оригинальная методика – однопросветная унилатеральная техника центрации и удаления кава-фильтра позволяет снизить травматичность вмешательства за счет одностороннего доступа, делает возможным удаление фильтрующего устройства даже при его отклонении от центральной оси нижней полой вены.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, удаление кава-фильтра.

История использования противоэмболических устройств берет свое начало более пятидесяти лет назад, когда К. Mobin-Uddin с соавторами в 1967 году, для профилактики тромбоэмболии легочной артерии применили зонтичный кава-фильтр (КФ) (К. Mobin-Uddin, 1975). С тех пор разработано более 100 моделей фильтрующих устройств. Широкое применение противоэмболических кава-фильтров в клинической практике, наряду с высокой клинической эффективностью, также связано и с негативными последствиями длительного нахождения инородного тела в нижней полой вене (НПВ) в виде тромбоза и окклюзии НПВ, тромбоза КФ, образования забрюшинных гематом, фрагментации конструкции фильтрующего устройства, его миграции.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2015) рутинное использование мер хирургической профилактики ТЭЛА, в том числе имплантация кава-фильтра являются неоправданными.

SINGLE-LUMEN UNILATERAL TECHNIQUE OF CAVA-FILTER REMOVING

Viller A.G.*, Khachaturov A.A., Stoyko Yu.M., Yashkin M.N., Bolomatov N.V., Marchak D.I., Litvinov A.A.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. More than 50 years in clinical practice for prevention of pulmonary embolism are used cava-filters of various modifications. After decrease in a risk level of pulmonary embolism there is a possibility of removal of the temporary cava-filter, however, in practice it not always probably. Experience of an original method of removal of the cava-filter is given in the present article from the cava vein, allowing to prevent the complications caused by the filter, instead of deep vein thrombosis. The developed original technique – single-lumen unilateral technique of cava-filter removing allows to reduce injury of intervention due to unilateral access, does possible removal of the filtering device even at his deviation from the central axis of the vein cava.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, removing of cava-filter.

С накоплением отечественного и мирового опыта показания к имплантации кава-фильтра сужаются, и в настоящее время к ним относят: невозможность проведения надлежащей антикоагулянтной терапии; неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии, на фоне которой происходит нарастание тромбоза с формированием эмболоопасного тромба; распространенный эмболоопасный тромбоз (более 7 см); рецидивирующая ТЭЛА с высокой (>50 мм рт. ст.) легочной гипертензией.

Осложнения, связанные с имплантацией кава-фильтра включают в себя: тромбоз кава-фильтра до 22% за первые 5 лет и до 33% за 9 лет с последующей тенденцией к увеличению частоты (развитие симптомов тромбоза фильтра в срок до 6 месяцев – ранний тромбоз фильтра, свыше 6 месяцев – поздний тромбоз фильтра), поздние осложнения в виде ретромбоза глубоких вен до 20%, с посттромботической болезнью до 40% (данные рабочей группы по диагностике и ведению пациентов с острой эмболии легочных артерий Ев-

ропейского общества кардиологов (ESC) (S. Konstantinides, 2014).

Наряду с подтверждением эффективности кава-фильтров в предотвращении развития ТЭЛА, влияние их применения на снижение смертности установлено не было, а кроме того, отмечено повышение риска развития тромбоза глубоких вен в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. В Российской Федерации частота использования кава-фильтров является стабильной на протяжении последних 5 лет, и составляет в среднем от 21,2 до 22,5 имплантаций в расчете на миллион населения (Л.А. Бокерия, 2016).

Для пациентов трудоспособного возраста, разработаны съёмные кава-фильтры, устанавливаемые для предотвращения ТЭЛА. Ряд съёмных кава-фильтров по рекомендациям производителей должны быть удалены в сроки до двух недель, что предопределяет возможность их удаления только в условиях одной госпитализации, и практически исключает такую возможность в сро-

* e-mail: nmhc@mail.ru

ки, превышающие указанный период, когда происходит «прирастание» лучей кавы-фильтра к стенке НПВ. Более того, многие пациенты имеют недостоверную информацию о безопасности противоэмболических устройств и решаются на удаление в сроки, когда выполнить это практически невозможно. Еще одной проблемой съемных кавы-фильтров является их отклонение от центральной оси НПВ с погружением крючка КФ в стенку НПВ, когда традиционным способом извлечь фильтрующее устройство нельзя и при осложненном послеоперационном периоде появляется необходимость в открытых оперативных вмешательствах (А.И. Кириенко, 2018).

Применение современных алгоритмов диагностики и лечения венозных тромбозов позволяет устранить опасность тромбоемболических осложнений. И в этой связи, имплантация постоянных моделей КФ выглядит архаичной и неоправданной, с учетом высокой частоты тромбозов НПВ. Поэтому современный подход к лечению указанного контингента пациентов должен предполагать имплантацию только съемных моделей КФ, которые в обязательном порядке должны подвергаться удалению, после завершения профилактики тромбоемболических осложнений.

В Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова накоплен опыт удаления 18 съемных кавы-фильтров различной модификации в период с января 2008 года по январь 2016 года. Кавы-фильтры были удалены в сроки до 6 месяцев (в среднем 2 месяца) после имплантации. У четырех пациентов отмечено отклонение КФ с погружением крючка в стенку НПВ или его попадание в почечную вену, потребовавшие нестандартных технических решений для его извлечения. При отклонении КФ, для извлечения конструкции нами была разработана однопросветная унилатеральная техника центрации и удаления КФ из просвета НПВ с помощью моделированного катетера, которая иллюстрируется представленным ниже клиническим примером.

Клиническое наблюдение

Пациент О. 30 лет, находился на стационарном лечении в НМХЦ им. Н.И. Пирогова с 07.04.2017 г. по 08.04.2017 г. с диагнозом: неокклюзивный тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Из анамнеза: у пациента дебют заболевания от октября 2016 г., когда был диагностирован

неокклюзивный илиофemorальный флеботромбоз слева. При обследовании выявлено новообразование забрюшинного пространства со сдавлением левой общей подвздошной вены. При пункции новообразования выявлен фиброматоз десмоидного типа забрюшинного пространства с распространением на мягкие ткани, полость малого таза и левого бедра, лонную кость (T4NxM0). Было выполнено хирургическое лечение. Состояние после циторедуктивной операции (частичное удаление опухоли забрюшинного пространства, распространяющейся на мягкие ткани таза и левого бедра от 25.10.2016 г.). С учетом неокклюзивного характера тромбоза глубоких вен левой нижней конечности и высоким риском массивной ТЭЛА в периоперационном периоде, перед операцией была выполнена имплантация съемной модели кавы-фильтра в НПВ. После хирургического лечения начат курс химиотерапии, продолжена антикоагулянтная терапия. По данным ультразвуковой ангиосканирования (УЗАС) нижних конечностей от 07.02.2017 г.: эхо-признаки посттромботических изменений в глубоких венах левой нижней конечности, проксимальная граница изменений на уровне средней трети наружной подвздошной вены (частичная реканализация, флотации нет), состояние после имплантации кавы-фильтра ALN, последний проходим.

Необходимо отметить, что наличие любого онкологического заболевания не

является противопоказанием к удалению кавы-фильтра, так как частота повторных тромбозов и тромбоэмболий у данного контингента больных незначительна (R.J. Litwin, 2017).

При контрольной кавографии отмечено отклонение верхушки КФ с погружением последней в стенку НПВ ниже устья левой почечной вены (Рис. 1).

Попытки накинуть петлю ретривера, установленного через правую внутреннюю яремную вену на крючок КФ успеха не имели. Удаление КФ в данной ситуации традиционным способом было невозможно. Разработанная методика с двусторонним доступом через левую подключичную вену для отклонения КФ к центральной оси трудоемка, травматично, требует ассистенции.

С учетом установки проводникового катетера 9Fr, была техническая возможность одновременного использования через просвет катетера двух инструментов – катетера JR 5Fr для коррекции положения фильтра, и петли ретривера GoosNek фирмы Cook. Катетер JR проводили через лучи КФ, и совершая вращающие движения производили корректировку его положения относительно центральной оси НПВ. Петля-ретривер проводилась через тот же проводниковый катетер, параллельно правому коронарному катетеру. Петлей захватывали крючок отклоненного КФ, всю систему одновременно подтягивали к проводниковому катетеру, при необходимости низводили катетер на удерживаемую конструкцию. После помещения кавы-фильтра

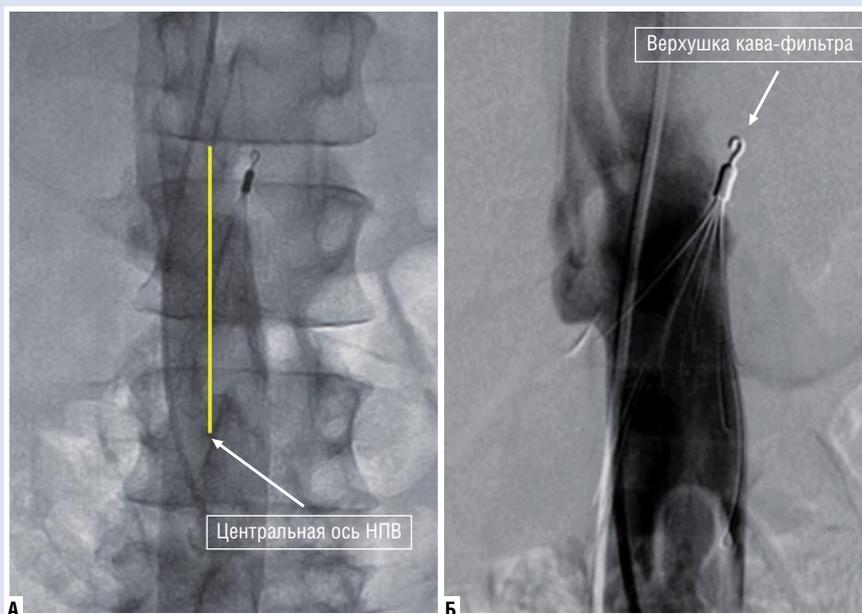


Рис. 1. Отклонение КФ от центральной оси НПВ – ретроградная кавография (РКГ). А – РКГ (нативная), Б – РКГ (субтракция)

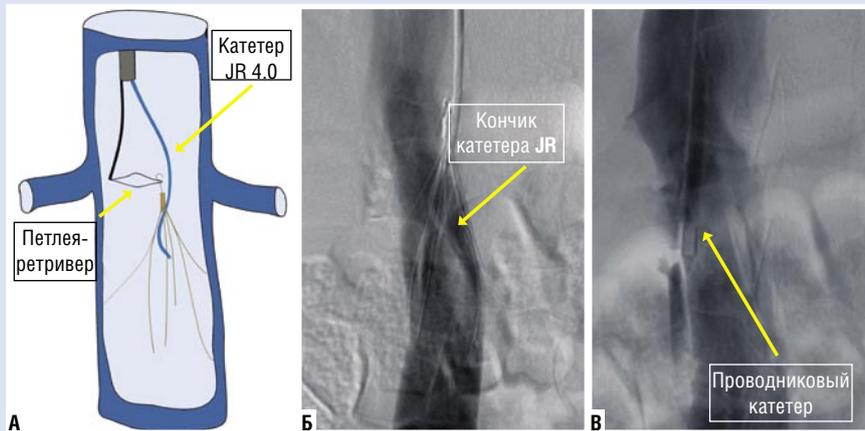


Рис. 2. Однопросветная унилатеральная техника центрации и удаления КФ: А – отклонение КФ от стенки НПВ катетером JR 4.0 с одновременным захватом петель-ретривером (схема); Б – РКГ при коррекции положения КФ кончиком катетера JR; В – контрольная РКГ после удаления КФ – НПВ проходима

в shaft проводникового катетера система удалялась. Вмешательство заканчивалось выполнением контрольной ретроградной каваграфии: нижняя полая вена проходима, дефектов контрастирования нет, экстрavasации нет (Рис. 2). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Разработанная оригинальная методика удаления КФ (однопросветная унилатеральная техника центрации и удаления КФ) позволяет снизить травматичность вмешательства за счет одностороннего доступа, делает возможным удаление фильтрующего устройства даже при его отклонении от центральной оси НПВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ

**Нестеров С.Н., Виллер А.Г.*,
Ханалиев Б.В., Володичев В.В.,
Васильев В.Р., Алымов А.А.**

*Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова, Москва*

УДК: 616.61.136.7/.142.2-007.253-005.7-089
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.84.99.031

Резюме. Представлены результаты проведения планового оперативного вмешательства в объеме лапароскопической резекции левой почки с ручной ассистенцией, осложнившейся формированием псевдоаневризм ветвей левой почечной артерии. После проведения ангиографии почечных артерий выполнена эндоваскулярная селективная эмболизация ложных аневризм ветвей левой почечной артерии. При контрольном обследовании (УЗИ, КТ) данных за повторное образование псевдоаневризм не получено. Дальнейшее послеоперационное течение протекало без особенностей.

Ключевые слова: лапароскопическая резекция почки, псевдоаневризма, эмболизация артерий, ангиография.

Почечные артерио-венозные фистулы – непосредственное патологическое сообщение артерии с веной, способное привести к развитию макрогематурии. По этиологии выделяют: врожденные, приобретенные и идиопатические. Приобретенные ятрогенные артериовеноз-

APPLICATION OF ENDOVASCULAR SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION IN TREATMENT OF RENAL ARTERY-DEFENSE FISTULA

Nesterov S.N., Viller A.G.*, Hanaliev B.V., Volodichev V.V., Vasilev V.R., Alymov A.A.
*Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov»
of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Abstract. The results of a surgical intervention in the volume of laparoscopic resection of the left kidney with manual assistance, complicated by the formation of pseudoaneurysm of the branches of the left renal artery are presented. After the angiography of the renal arteries, endovascular selective embolization of pseudoaneurysms of branches of the left renal artery was performed. In the control examination (Ultrasound, CT) data for the re-formation of pseudoaneurysms is not obtained. Further postoperative course proceeded without any peculiarities.

Keywords: laparoscopic resection of the kidney, pseudoaneurysm, embolization of the arteries, angiography.

ные фистулы являются самыми распространенными и составляют около 75–80% от общего количества. Как известно, лапароскопические и эндоскопические оперативные урологические вмешательства могут осложняться в послеоперационном периоде паренхиматозными кровотечениями с формированием патологических сосудистых соустьев, сопровождающихся развитием тотальной макрогематурии. В конце прошлого века развитие подобных паренхиматозных послеоперационных кровотечений для разрешения ситуации периодически требовало перевязки маги-

ниями с формированием патологических сосудистых соустьев, сопровождающихся развитием тотальной макрогематурии. В конце прошлого века развитие подобных паренхиматозных послеоперационных кровотечений для разрешения ситуации периодически требовало перевязки маги-

* e-mail: nmhc@mail.ru

стральных сосудов (из-за анатомических сложностей доступа к источнику кровотечения), что в случае проведенной ранее органосохраняющей операции приводило к удалению сохраненного органа и нарушению кровоснабжения близлежащих структур. Одним из современных методов, позволяющих при развитии данных осложнений минимизировать повторное вмешательство и оперативно предотвратить кровотечение на локальном уровне является эндоваскулярная суперселективная эмболизация сегментарных артерий.

Пациентка Е., 60 лет 05.04.2012 г. в плановом порядке поступила в отделение урологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова для получения высокотехнологичной медицинской помощи в объеме лапароскопической резекции левой почки. При поступлении жалоб нет. Из анамнеза известно, что при плановом амбулаторном обследовании при УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства по задней поверхности левой почки обнаружено образование округлой формы до 19 мм в диаметре. На догоспитальном этапе с целью дообследования в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проведен комплекс диагностических исследований и консультаций смежных специалистов.

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием в среднем сегменте левой почки по задней поверхности определялось образование с четкими контурами размерами 17 × 15 × 16 мм, интенсивно накапливающее контраст в артериальную фазу.

При остеосцинтиграфии очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата, характерных для метастатического поражения костной ткани, выявлено не было.

Установлен диагноз: опухоль левой почки T1aNoMo. Рекомендовано хирургическое лечение в объеме лапароскопической резекции левой почки, абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству нет.

После предоперационной подготовки 06.04.2012 г. пациентке выполне-

на лапароскопическая резекция левой почки с ручной ассистенцией. Послеоперационный период протекал без особенностей, за первые сутки по дренажу из области операции выделено около 70 мл геморрагического отделяемого, за вторые – около 30 мл. 09.04.2012 г. дренаж удален. В связи с развитием на 4-е сутки послеоперационного периода эпизодов безболевого макрогематурии и явлений анемии по объективным данным (бледность кожных покровов и слизистых оболочек, головокружение, учащенный пульс слабого наполнения) и данным клинических анализов крови (уровень гемоглобина находился в интервале 70–90 г/л), а также в связи с подозрением на кровотечение из области резекции по данным УЗИ, 11.04.12 пациентке проведена ангиография почечных артерий. На серии ангиограмм отмечалась множественная «зубчатая» неровность контуров почечной артерии (нельзя исключить признаки фибромышечной дисплазии). В области середины и верхнего полюса почки из сегментированных ветвей почечной артерии контрастировались две ложных аневризмы размерами 21 × 20 мм и 9,2 × 5,9 мм, из которых отмечался сброс крови в почечную вену (артерио-венозное соустье с образованием ложных аневризм). Интраоперационно было принято решение о проведении эндоваскулярной селективной эмболизации ложных аневризм ветвей левой почечной артерии.

17.04.2012 г. выполнена контрольная КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза – рецидивов формирования псевдоаневризм не отмечено, КТ-картина в левой почке соответствует изменениям после эмболизации псевдоаневризм почки.

В дальнейшем сохранялись признаки анемии без нарастания симптоматики, однократно выполнена гемотранфузия эритроцитарной взвеси объемом 250 мл с положительным клиническим эффектом. После эмболизации проводился УЗИ-мониторинг: осложнений и повторных формирований аневризм

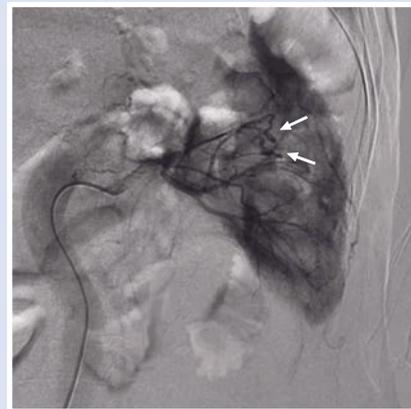


Рис. 1. Интраоперационный этап суперселективной эмболизации (стрелками указаны локализации ложных аневризм)

отмечено не было. Общий анализ крови от 05.05.2012 г.: уровень гемоглобина составил 110 г/л, 06.05.2012 г. пациентка в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение хирурга, уролога и онколога по месту жительства.

При повторной госпитализации в отделение урологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова через 3 месяца по поводу острого необструктивного левостороннего пиелонефрита по данным УЗИ почек и мочевого пузыря данных за патологию и нарушение функции оперированной почки не получено.

Таким образом, представлено клиническое наблюдение и опыт применения эндоваскулярной суперселективной эмболизации сегментарных ветвей почечной артерии в ургентной ситуации. Данный случай показывает возможность современного эффективного, безопасного и своевременного использования малоинвазивного вмешательства для купирования послеоперационного интраорганный кровотечения, а также сочетание без временных потерь диагностического исследования с последовавшей за ним лечебной манипуляцией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У РЕБЕНКА СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Мартаков М.А.* , Зайнетдинов Е.М.,
Пронина В.П., Шестериков Н.В.,
Шестерикова В.В., Карташова Д.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва

УДК: 616.125.3-005.6-089/.61-008.6-053.2
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.59.83.032

Резюме. Представлен редкий случай успешной хирургической коррекции тромбоза правого предсердия. Тромбоз полостей сердца у детей – редкое и опасное состояние, требующее неотложных мероприятий. Наличие тромба в полости сердца, способного вызвать не только гемодинамические нарушения, но и внезапную остановку сердца, является показанием к хирургическому лечению. В статье приводится случай успешного лечения у ребенка со стероидрезистивным нефротическим синдромом флотирующего тромба полости правого предсердия, исходящего из устья нижней полой вены. Особенностью лечения стало хирургическое удаление тромба в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: нефротический синдром, флотирующий тромб, сердце, хирургическое лечение.

Венозный тромбоз и тромбоэмболия является редким заболеванием у детей с частотой от 0,7 до 1,4 случая на 100 000 человек и до 58 случаев на 10 000 госпитализаций. Факторами риска развития тромбоза у детей являются рак, хирургические вмешательства, центральные венозные катетеры, коагулопатии, системные заболевания. Среди последних нефротический синдром (НС) характеризуется ухудшением коагуляции, из-за потери основных циркулирующих природных антикоагулянтных белков относительно низкой молекулярной массы, т. е. антитромбина и белка S. Клиническое течение НС является угрожаемым по развитию тромботических осложнений как у взрослых, так и детей, и наиболее часто встречается при мембранозной нефропатии. Несмотря на то, что тромбоэмболические осложнения у детей встречаются реже, чем у взрослых, более 50% случаев возникает тромбоз артериальной системы. При НС гиперкоагуляция обусловлена нарушениями и изменениями всех факторов свертывания крови, фибринолитической системы и тромбоцитов.

SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF THROMBOSIS OF THE RIGHT ATRIUM IN A CHILD WITH STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

Martakov M.A.*, Zajnetdinov E.M., Pronina V.P., SHesterikov N.V., SHesterikova V.V., Kartashova D.A.
Moscow Regional Research and Clinical Institute

Abstract. It presented a rare case report of successful surgical correction a blood clot in the right atrium. Thrombosis of the heart cavities in children – a rare and dangerous condition that requires urgent action. The presence of a blood clot in the cavity of the heart, which can cause not only hemodynamic disorders, but also a sudden cardiac arrest, is an indication for surgical treatment. The article presents a case of successful treatment in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome floating thrombus of the cavity of the right atrium, coming from the mouth of the inferior vena cava. The peculiarity of treatment was surgical removal of thrombus under extracorporeal circulation.

Keywords: nephrotic syndrome, the floating blood clot, heart, surgical treatment.

Кроме того, применение кортикостероидов, диуретиков, развитие инфекции являются факторами риска развития тромбоза у детей с НС. Развитие локальных тромбозов может стать причиной развития тромбоэмболии легочной артерии и сердечной недостаточности. Наиболее опасной и характерной чертой клинического течения НС является разрушение эндотелиального гликокаликса, который обеспечивает гомеостаз сосудистой стенки, что приводит к дисфункции эндотелия, т.е. развитию еще одной составляющей триады Вирхова. Распространенность тромбозов у детей с НС точно не известна, они были зарегистрированы в 1,8–4,4% пациентов с НС. При врожденной и мембранопрлиферативной нефропатии тромбозы встречаются у 9% пациентов. Протеинурия, низкие уровни альбумина в плазме (<2 г / дл), инфекции, анемия и гистологическая картина НС связаны с повышенным риском развития тромбоза во время острой фазы заболевания. Наличие антифосфолипидных антител является дополнительным фактором риска тромбоза у детей с НС, связанным

с системной красной волчанкой или антифосфолипидным синдромом.

Определение причин возникновения тромбоза, а также выбор тактики лечения могут представлять значительные трудности. Наблюдение флотирующего тромба правых отделов сердца при НС и успешный исход лечения представляют собой редкое наблюдение. Характерно, что вышеизложенная клиническая ситуация потребовала проведения открытого удаления тромба. Однако, успех в реализации лечения определялся при сочетании применения хирургического вмешательства, антикоагулянтной и антибактериальной терапии. Кроме того, обращаем внимание, что рассматриваемый клинический случай потребовал привлечения усилий самых разных специалистов – кардиохирургов, педиатров, кардиологов, нефрологов, патоморфологов.

Девочка Ш., 9 лет, поступила в отделение кардиохирургии 27.02.17 г. Из анамнеза: в 2016 г. в результате обследования в профильном нефрологическом отделении, включавшего биопсию почки, установлен диагноз стероидрезистивный нефротический синдром,

* e-mail: martakoff@yandex.ru

активность 2, ХБП 1 ст. При плановой госпитализации выявлено образование в полости правого предсердия. Переведена в отделение кардиохирургии, по назначению гематолога начата терапия гепарином до достижения целевого уровня АЧТВ. Базисная терапия основного заболевания – Селлсепт 1250 мг/сутки. Суточная протеинурия до 10,5 г/сутки, азотемия сохранена, умеренная гиподиспротеинемия (уровень альбумина 19 г/л), гиперхолестеринемия 7,5 ммоль/л.

ЭКГ: синусовая аритмия с ЧСС-74-11 уд. в 1 мин. Нормальное направление электрической оси сердца.

ЭхоКГ: объемное, подвижное, гиперэхогенное булавовидное образование правого предсердия с креплением на границе нижней полой вены/правого предсердия. Размеры образования 15 × 38 мм.

Дуплексное сканирование с цветным картированием нижней полой вены и подвздошных вен: нижняя полая вена и подвздошные вены с обеих сторон проходимы (кровоток фазный, полностью картируется). Печеночная часть нижней полой вены проходима. В просвете надпеченочной части визуализируется организованный тромб на тонкой ножке, распространяющийся в правое предсердие.

Компьютерная томография сердца с контрастированием: в нижних отделах правого предсердия и верхних отделах нижней полой вены визуализируется дополнительная структура размерами около 21 × 11 × 34. В данной структуре визуализируются многочисленные кальцинаты.

Бесперспективность консервативной терапии, угроза тромбоэмболии легочной артерии и развития внезапной смерти являлись показаниями к оперативному лечению.

Проведена операция – тромбэктомия из устья нижней полой вены и правого предсердия (оперировал – д.м.н. Мартаков М.А.). Срединная стернотомия. Продольно рассечен перикард и разведен на держалках. Выделена и мобилизована верхняя полая вена до уровня впадения поперечной вены. Мобилизована и ободена аорта. Выделен легочный ствол, правая и левая легочные артерии до места деления на долевые артерии. Обойдены полые вены. Аппарат искусственного кровообращения подключен к аорте и полым венам. Начата гипотермическая перфузия. Дренажены левые отделы сердца. При достижении 28° С пережаты полые вены и аорта. В корень аорты введен кардиopleгический раствор («Кусто-

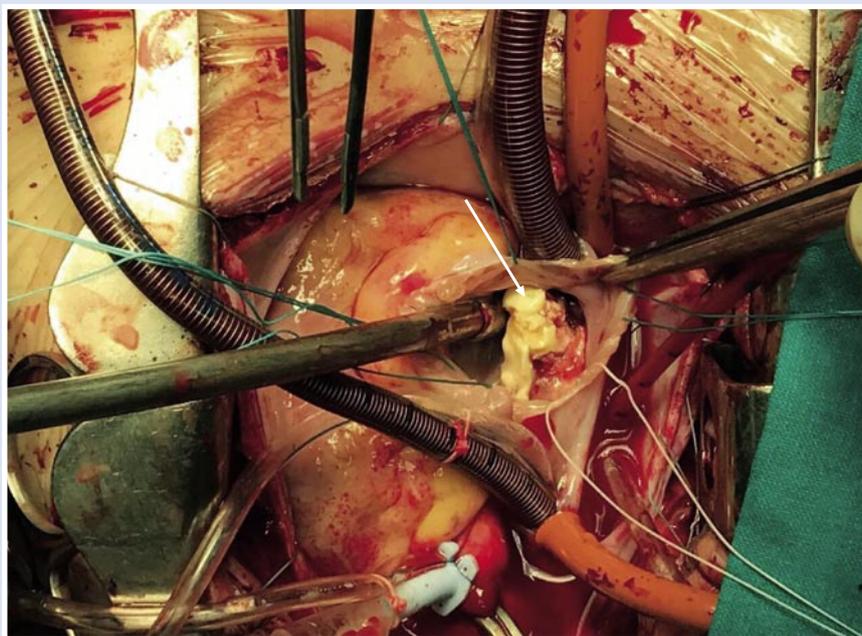


Рис. 1. Интраоперационная фотография организованного тромба правого предсердия и нижней полой вены (указан черной стрелкой)

диол»). Выполнена правая атриотомия. Сердце обложено крошкой льда. После удаления кардиopleгического раствора из правого предсердия выявлен организованный тромб белого цвета 4 × 2, исходящий на тонкой ножке из устья нижней полой вены, флотирующий в правое предсердие и отверстие трикуспидального клапана (Рис. 1). Произведено удаление образования с участком здоровых тканей. Дефект эндотелия устья нижней полой вены восстановлен обвивным проленовым швом. Правое предсердие ушито обвивным двухрядным швом. Прекращена окклюзия полых вен. Прекращена окклюзия аорты. Профилактика воздушной эмболии. Сердечная деятельность восстановлена разрядом дефибриллятора. Прекращено искусственное кровообращение. Деканюляция. Послойное ушивание послеоперационной раны.

В раннем послеоперационном периоде явлений почечной недостаточности не было. Экстубирована через 6 часов после операции. На 2-е сутки переведена в палату. При контрольном эхокардиографическом исследовании признаков рецидива тромбоза не выявлено, нормализация размеров правых отделов сердца. В послеоперационном периоде по рекомендации гематолога ННПЦ им. Дмитрия Рогачева назначен клексан (под контролем Ха фактора) и тромбо Асс 100 мг/сутки. На 7-е сутки пациентка переведена в профильное нефрологическое отделение.

Инфузия гепаринов (низкомолекулярных или нефракционированного) с последующим переводом на варфарин считается золотым стандартом лечения в острый период тромбозов правых отделов сердца и ТЭЛА. Купирование НС должно привести к нормализации гемокоагуляционного потенциала крови и, таким образом, устранить факторы риска рецидива тромбоза. Однако от обычной антикоагулянтной терапии в данной клинической ситуации не стоит ожидать должной эффективности, поскольку на фоне выраженной гипоальбуминемии гепарин практически бессмысленно использовать, так как он на 80–90% связывается с альбумином крови. Поэтому в этой ситуации предпочтительны прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, который связывается с альбумином плазмы крови всего на 55% и метаболизируется преимущественно в печени.

Продолжаются дискуссии относительно целесообразности профилактического лечения антикоагулянтами для предотвращения НС, обусловленного тромбозом. Это связано в основном с отсутствием каких-либо крупных, проспективных рандомизированных испытаний, направленных на определение эффективности и безопасности такого подхода. Тем не менее, этот вопрос вызывает озабоченность, учитывая, что у большинства пациентов не развиваются тромбозы и поэтому значительное количество больных получит профилак-

тику без надобности. Поэтому любые потенциальные негативные последствия (например, кровотечение, связанное с приемом антикоагулянта) должны быть тщательно сбалансированы с ожидаемой выгодой профилактики тромбоэмболии. Альтернативный подход мог бы заключаться в выявлении только пациентов с высоким риском тромбоэмболии и назначения профилактической терапии. Это может значительно предотвратить большую часть тромбоэмболических

осложнений и избежать терапевтические риски для тех, у кого вряд ли разовьется тромбоэмболия. Антитромботическую профилактику гепарином следует рассматривать у пациентов с низким уровнем протеинов антикоагулянтов в плазме, из-за его эффективности в предотвращении венозного тромбоза и его безопасности при риске кровотечения.

Ведение больных детей с НС является одной из актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины.

Для определения адекватной терапии указанного заболевания необходимо объединение усилий специалистов различных областей медицины – кардиохирургов, нефрологов, педиатров, детских кардиологов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СИНДРОМ ЛЕМЬЕРА У БЕРЕМЕННОЙ 9–10 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Савчук О.В.*, **Сивохина Н.Ю.**, **Пронин А.Г.**,
Валова О.А., **Коровицина Н.Н.**

*Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова, Москва*

УДК: 618.177-089.888-11-005.6-055.2
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.75.43.033

Резюме. Представлены результаты обследования, наблюдения и лечения пациентки с тромбозом внутренней яремной вены и беременностью 9–10 недель.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, беременность, диагностика.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются актуальной проблемой в современном акушерстве и гинекологии. Это обусловлено тем, что смертность от ВТЭО и, в частности, от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) занимает лидирующие позиции в структуре материнской смертности. Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции. В течение беременности наблюдается перестройка системы гемостаза с развитием прокоагулянтного состояния, что является одной из причин повышенной склонности к тромбозам и ТЭЛА при беременности. Источником тромботических масс являются в 70–90% случаев тромбоз глубо-

LEMIERRE'S SYNDROME IN A PATIENT WITH PREGNANCY OF 9–10 WEEKS AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Savchuk O.V.*, **Sivohina N.YU.**, **Pronin A.G.**, **Valova O.A.**, **Korovicina N.N.**

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The article presents the results of examination, observation and treatment of a patient with thrombosis of the internal jugular vein and pregnancy of 9–10 weeks.

Keywords: venous thromboembolic complications, pregnancy, diagnosis.

ких вен нижних конечностей, в 10–30% – вен верхних конечностей, шеи и полости правых отделов сердца. Диагностика ТЭЛА у беременных сопряжена с трудностями, так как у этих больных проведение КТ-ангиопульмонографии может выполняться только по жизненным показаниям, в связи с риском появления осложнений у плода.

Примером редкого случая ВТЭО может служить пациентка Ф., 30 лет, поступившая в ОРИТ для больных кардиологического профиля НМХЦ имени Н.И. Пирогова 30.10.2017 г. с правильным диагнозом ТЭЛА. При поступлении больная предъявляла жалобы на боли в области правого плеча, заднебоковой области шеи справа, усиливающиеся при движении, эпизодически

возникающую невыраженную кратковременную одышку. Повышение артериального давления, инсульт, инфаркт миокарда отрицает. Толерантность к физической нагрузке удовлетворительная. Любые хронические заболевания отрицает, пациентке 02.09.2017 г. выполнено экстракорпоральное оплодотворение, после чего были назначены Дюфастон и Курантил. За три недели до госпитализации перенесла острую респираторную вирусную инфекцию. В течение последних двух недель беспокоили боли в области правого плеча, умеренной интенсивности, а также боли в заднебоковой области шеи, появилась незначительная одышка при ходьбе. Обращалась в поликлинику по месту жительства к неврологу. Терапия не назначалась в виду

* e-mail: nmhc@mail.ru

беременности пациентки. За два дня до поступления в стационар боли в области шеи и правого плеча усилились, стали ограничивать объем дыхательных движений, что и послужило поводом для госпитализации.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Телосложение правильное, конституция нормостеническая, индекс массы тела 24. Кожные покровы обычного цвета, нормальной влажности. Отеков, пастозности голеней нет. Окружность нижних конечностей симметричная на всей уровнях. Симптомы Мозеса и Хоманса отрицательные с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Болезненность и признаки мышечного напряжения при пальпации правого плеча и задне-боковой области шеи справа. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 97%. Тоны сердца звучные, ясные, шумов нет. Пульс 92 в минуту, ритмичный. АД 120/70 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

Анализ крови при поступлении: тропониновый тест – 0,001 нг/мл, Д-димер – более 5 мг/л. Пресепсин – 158 пмоль/мл. Лейкоциты – $14,03 \times 10^9$ /л; эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 123 г/л; тромбоциты – 23×10^9 /л; гематокрит – 36,3%. Амилаза – 65 ЕД/л; хлориды – 106 ммоль/л; креатинин – 53,9 мкмоль/л; АСТ – 19,2 ЕД/л; калий – 3,65 ммоль/л; АЛТ 50,3 ЕД/л; натрий – 135,2 ммоль/л. Фибриноген – 3,2 г/л; протромбиновый индекс – 90%; АЧТВ – 30,4 с; МНО – 1,07; тромбиновое время – 13,5 с; протромбиновое время – 13,8 с.

ЭКГ: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 75 в мин., нормальное положение электрической оси сердца, PQ 0,14, QRS 0,09, QT 0,34. Сегмент ST на изолинии во всех отведениях (Рис. 1).

ЭхоКГ: камеры сердца не расширены. Глобальная и региональная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Фракция выброса – 68%. Патологии клапанного аппарата не выявлено. Систолическое давление в ЛА – 25–30 мм рт. ст.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: проходимость глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей сохранена.

Консультирована неврологом: болевой мышечно-тонический синдром в шее.

Проведенное скрининговое обследование по выявлению причин высокого уровня Д-димера было безрезультатным. Пациентка была направлена на консультацию к ЛОР-врачу по поводу сохраняющихся болей в области правой половины шеи после перенесенного ОРЗ, который предположил тромбоз яремной вены (синдром Лемьбера).

При ультразвуковом дуплексном сканировании внутренних яремных и подключичных вен: в правой внутренней яремной вене справа (1,3 см) отмечается выраженный стаз крови по типу «желе», пристеночные фиксированные тромботические массы. В просвете правой подключичной вены в дистальных отделах выраженный стаз крови по типу «желе» в проксимальном отделе подключичной вены фиксированные тромботические массы, занимающие 90% просвета вены. Внутренняя яремная (1,4 см) и подключичная (0,8 см) вены слева не

расширены. Вены плохо сжимаются при компрессии датчиком, ультразвуковые признаки выраженного стаза крови по типу «желе». Позвоночные вены с обеих сторон расширены, скорость кровотока повышена. Заключение: неокклюзивный тромбоз проксимального отдела подключичной и внутренней яремной вен справа. Ультразвуковые признаки выраженного стаза крови в просвете внутренней яремной и подключичной венах слева (Рис. 2).

Консультирована сосудистым хирургом: неокклюзивный тромбоз проксимального отдела подключичной и внутренней яремной вен справа. Показаний к хирургическому лечению нет. Показана антикоагулянтная терапия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза: в полости матки визуализируется плодное яйцо размерами $43 \times 23 \times 52$ мм, средний диаметр 39,3 мм (соответствует 9 нед. 6 дн. беременности). Визуализирован один живой эмбрион, копчиково-теменной размер 32 мм (соответствует 10 нед. беременности). Определяются спонтанные движения эмбриона. Грубых пороков развития не визуализировано.

В В-режиме и в режимах ЦДК визуализирована сердечная деятельность эмбриона, в спектральном доплеровском режиме регистрируется сердцебиение, ЧСС = 168 ударов в минуту. Заключение: признаков патологии органов брюшной полости не выявлено. Маточная беременность 9–10 недель (Рис. 3).

Консультирована гинекологом: данных за угрозу прерывания беременности нет. Противопоказаний к назначению лечебной дозы антикоагулянтов нет.

По результатам обследования установлен диагноз: неокклюзивный

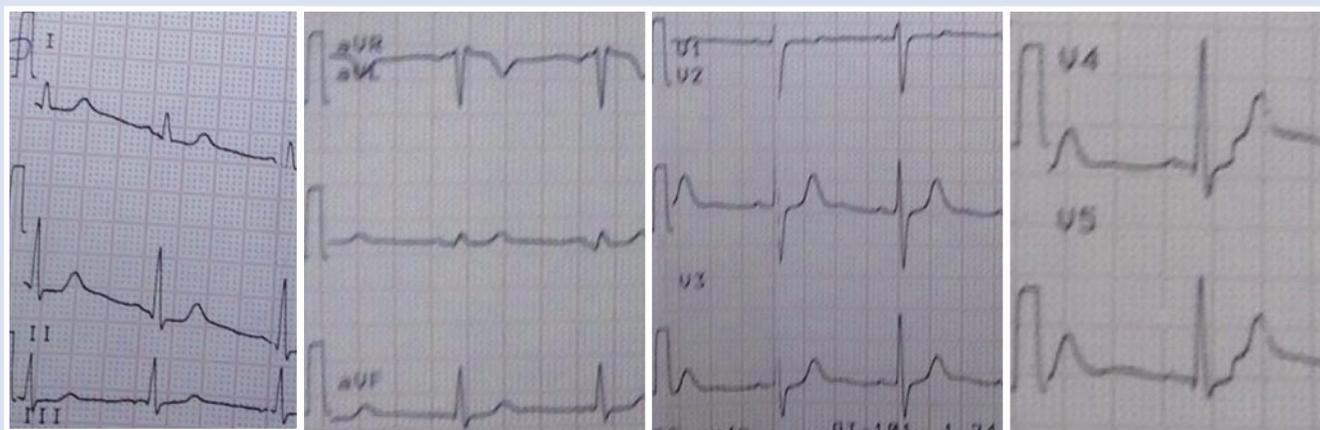


Рис. 1. ЭКГ больной Ф, 30 лет, с подозрением на ТЭЛА



Рис. 2. Ультразвуковая визуализация неокклюзивного тромбоза подключичной вены справа



Рис. 3. Ультразвуковая визуализация плода в полости матки

тромбоз проксимального отдела подключичной и внутренней яремной вены справа на фоне беременности 9–10 нед. после экстракорпорального оплодотворения. Проведение контрастной КТ-ангиопульмонографии для исключения возможности ТЭЛА больной было противопоказано. Была назначена терапия клексаном 0,6 мл 2 раза в сутки подкожно под динамическим контролем акушера-гинеколога в амбулаторных условиях.

Данный клинический случай интересен редкостью локализации неокклюзивного тромбоза в подключичной и внутренней яремной венах справа (синдром Лемьера).

Выводы

1. При выявлении высокого уровня Д-димера у беременных пациенток, необходимо несколько расширять область поиска венозного тромбоза, и не стоит списывать его повышение на беременность.
2. Описанная в данном клиническом примере локализация венозного тромбоза, зачастую является осложнением воспалительных заболеваний головы и шеи, патологии зубов, заболеваний ЛОР-органов, что требует более тщательного сбора анамнеза у беременных пациенток с высоким уровнем Д-димера, а также привлечения к обследованию пациенток

врачей других специальностей, а не только кардиологов и гинекологов.

3. Патология свертывающей системы крови – тромбофилия, врожденная или приобретенная, встречается у 5% населения, может протекать скрыто и манифестировать под действием предрасполагающих факторов, таких как беременность или прием оральных контрацептивов, что в дальнейшем требует дообследования для выявления этого патологического состояния крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПРОФЕССОР ХАНАЛИЕВ ВИСАМПАША ЮСУПОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

УДК: 616-085-57.4

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.94.27.034

Висампаша Юсупович Ханалиев родился 20 января 1958 года в Киргизской АССР. В 1981 году окончил лечебный факультет Дагестанского государственного медицинского института, прошел обучение в интернатуре по специальности «хирургия» в ЦРБ г. Хасавюрта (Республика Дагестан). В 1985–1988 гг. обучался в аспирантуре по специальности «фтизиатрия» на кафедре фтизиатрии ЦНИИ туберкулеза МЗ СССР (г. Москва). В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию.

С 1992 по 2001 гг. – главный врач ГБУ «Межрайонный лечебно-диагностический центр» (г. Хасавюрт, Республика Дагестан). Это лечебное учреждение было им создано по сути с нуля: в нефункционирующем помещении, без материально-технической базы и профессиональных кадров. Им он руководил в период контртеррористических операций в соседней Республике Чечне. По сути это был военный госпиталь, только в системе гражданского здравоохранения. Выдержать такое дано избранным!

В 1994–1997 гг. он избирался депутатом городского округа «города Хасавюрт» (был председателем комитета по здравоохранению, спорту и туризму).

С 1997 по 1999 гг. он заочно обучался в докторантуре по специальности «терапия» на кафедре клинической фармакологии ММСИ им. Семашко (г. Москва).

В 2000 г. Ханалиев В.Ю. успешно защитил докторскую диссертацию. В этом же году ему было присвоено звание «Заслуженный врач Республики Дагестан». Дальнейшие 15 лет его деятельности были связаны с Пироговским Центром, в котором в разные годы он занимал должности: заместитель генерального директора, директор Центральной поликлиники, главный врач Консультативно-диагностического центра. При открытии Института усовершенствования врачей в Пироговском Центре д.м.н. Ханалиева В.Ю.

избрали профессором кафедры внутренних болезней. Одному из первых среди сотрудников Института ему было присвоено ученое звание «профессор» по ходатайству Ученого Совета. При этом он сохранял самую тесную связь со своей исторической родиной. Ежегодно около 200–300 пациентов из Дагестана получали лечение по высоким технологиям в стационарах и поликлиниках Пироговского Центра. А в 2009 г. он организовал выезд целой делегации специалистов Пироговского Центра в Дагестан для консультаций и отбора пациентов для лечения в Москве. (Так, только на сердце было выполнено 87 операций в Пироговском Центре жителям Дагестана). За многолетнюю плодотворную работу профессор Ханалиев В.Ю. был награжден знаком «Отличник здравоохранения РФ», медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «За верность клятве Гиппократа». В 2011 г. ему присвоено почетное звание «Почетный гражданин города Хасавюрт» Республики Дагестан. С момента организации он был избран в состав Ученого Совета и докторского диссертационного совета Пироговского Центра, вошел в состав редколлегии журнала «Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова». В 2016 г. ему было присвоено звание «Заслуженный профессор Пироговского Центра».

В июне 2016 г. профессор Ханалиев В.Ю. был избран заведующим кафедрой фтизиопульмонологии Дагестанского государственного медицинского университета, одновременно он был назначен главным внештатным специалистом по фтизиатрии Министерства здравоохранения Республики Дагестан.

В октябре 2016 г. Ханалиев В.Ю. был избран депутатом Народного Собрания Республики Дагестан (председатель Комитета по здравоохранению и социальной политике).



Профессиональный путь профессора Ханалиева В.Ю. – яркий пример неразрывного единства в деятельности врача: лечение, образование, наука во имя самой гуманной цели – здоровья людей. «Alma mater» избрала своего питомца «Почетным профессором», а Указом Главы Республики Ханалиев В.Ю. стал кавалером ордена «За заслуги перед Республикой Дагестан».

Редколлегия журнала «Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова» сердечно поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его врачебной и государственной деятельности.

ПРОФЕССОР ЛЕВЧУК АЛЕКСАНДР ЛЬВОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

УДК: 617-057.4

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.55.66.035

4 августа 2018 года исполнилось 60 лет профессору кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы в запасе Александру Львовичу Левчуку.

Левчук А.Л. родился в Ленинграде в семье врачей. В 1981 году окончил факультет подготовки врачей для Военно-Морского Флота (ВМФ) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В течение 7 лет проходил службу на различных хирургических должностях в Главном госпитале Тихоокеанского флота в отделении неотложной хирургии.

За этот период времени неоднократно принимал участие в учениях и боевой службе на кораблях и подводных лодках в Индийском и Тихом океанах. В 1991 году окончил факультет руководящего состава по циклу «Хирургия» ВМедА им. С.М.Кирова и был назначен в 32 Центральный Военно-морской клинический госпиталь (ЦВКГ), где последовательно занимал должности старшего ординатора, начальника отделения неотложной хирургии, ведущего хирурга. В 1994 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Селективное внутриартериальное введение антибиотиков в комплексном лечении разлитого перитонита» (научный руководитель – проф. Брюсов П.Г.).

В 1995–2000 гг. участвовал в боевых действиях во время локальных вооруженных конфликтов в Чеченской Республике в должности начальника хирургического отделения 532 Медицинского отряда специального назначения. В этот период времени широта профессиональных интересов профессора Левчука А.Л. затрагивает множество сложных направлений военно-полевой хирургии по оказанию помощи раненым с огнестрельными и минно-взрывными ранениями органов брюшной полости, грудной клетки и конечностей.

В 2006 году Левчук А.Л. защитил докторскую диссертацию на тему: «Ог-

нестрельные торакоспинальные ранения (патогенез, диагностика, лечение)» (научные консультанты: академик РАМН Шевченко Ю.Л., проф. Парфенов В.Е.), в которой подробно разработал лечебно-диагностический алгоритм оказания хирургической и нейрохирургической помощи раненым с этой тяжелой сочетанной огнестрельной травмой с позиции концепции травматической (раневой) болезни.

В 2003 году Левчук А.Л. назначен главным хирургом ВМФ РФ. При его активной поддержке происходило дальнейшее развитие и совершенствование хирургической службы госпиталей и лазаретов Военно-Морского Флота. Он осуществлял подбор и расстановку руководящих специалистов хирургического профиля в госпиталях ВМФ и 32 ЦВМКГ. При нем были созданы и оснащены современным оборудованием новые специализированные хирургические отделения госпиталей: миниинвазивной хирургии, проктологии, микрохирургии кисти и пластической хирургии.

В 2005 году он продолжил свою практическую и научную деятельность в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова в должности заведующего отделением абдоминальной хирургии и онкологии. Активно оперирует на органах грудной клетки и брюшной полости, выполняет реконструктивные и пластические операции на пищеводе, желудке, кишечнике, печени, поджелудочной железе при онкологических и хирургических заболеваниях.

Научные исследования и преподавательскую работу на кафедре ведет в различных разделах хирургии – в онкохирургии, военно-полевой, неотложной и абдоминальной хирургии. Обладает широким научным кругозором, является автором и соавтором более 300 научных работ, в том числе 7 монографий (включая два учебника: «Военно-морская хирургия», 2003 г., «Частная хирургия», 2017 г.). Регулярно принимает участие в работе Международных научных конгрессах хирургов и специалистов по медицине катастроф, неизменно выступая с докладами по актуальным вопросам абдоминальной,



военно-полевой хирургии, онкологии и хирургии поврежденных.

Под руководством профессора Александра Львовича Левчука защищены 6 кандидатских диссертаций.

Доброта, отзывчивость, понимание, высокий профессионализм, готовность прийти на помощь в любую минуту, снизили подлинное уважение к нему коллег и учеников. Военно-морской хирург, достигший вершин хирургического мастерства, всю свою деятельность посвящает клинической работе, науке и образовательному процессу.

А.Л. Левчук является членом редколлегии журнала «Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова». Награжден 4 орденами и 18 медалями, Кавалер Европейского ордена Пирогова, награжден международной медалью Теодора Бильрота. Вся трудовая деятельность А.Л. Левчука пронизана заботой о поддержании высокого уровня и развития отечественной российской хирургии во благо здоровья пациентов.

Коллектив Пироговского Центра и медицинская служба ВМФ сердечно поздравляет Александра Львовича с юбилеем! Желает ему здоровья, счастья, удачи, успехов в его трудовой, творческой и научной деятельности, общественной и личной жизни!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам клинической и теоретической медицины, здравоохранения, медицинского образования и истории медико-биологических наук. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

1. Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями. Рукописи, оформленные не в соответствии с требованиями, к публикации не принимаются и не рассматриваются.
2. Статья должна сопровождаться:
 - направлением руководителя организации/учреждения в редакцию журнала. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью;
 - экспертным заключением организации/учреждения о возможности опубликования в открытой печати.
 - подписями всех авторов, заявленных в исследовании, и сведения, включающие имя, отчество, фамилию, ученую степень и/или звание, должность и место работы
 - Сопроводительные документы должны быть в формате .pdf или jpg.
3. Не допускается направление в редколлегию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции. Объем оригинальных научных статей и материалов по истории медицины **не должен превышать 12 страниц**, с учетом вышеизложенных требований; **обзорных статей – 20 страниц**.
4. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.
 - Автор несет ответственность за достоверность информации.
 - Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакцию обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.
 - Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки, мысли, искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.
 - Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
 - Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.
5. Текст рукописи должен быть тщательно выверен и не содержать грамматических, орфографических и стилистических ошибок.
6. Текст рукописи должен быть выполнен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 14, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют, начальной считается титульная страница. Необходимо удалить из текста статьи двойные пробелы. Статья должна быть представлена в печатном и электронном вариантах:
 - Печатный вариант следует распечатать на одной стороне листа размером А 4. Шрифт Times New Roman 14, через 1,5 интервала, табуляции – 1,27 см. Поля: левое – 3 см, правое – 1,5 см, верхнее и нижнее – 2 см. Выравнивание – по ширине; без переносов. Первая страница не нумеруется; нумерация остальных страниц – последовательная, начиная с цифры 2, расположение номеров страниц – справа снизу.
 - Электронный вариант на электронном носителе (CD-диск; DVD-диск; USB-накопители) диск должен быть подписан с указанием названия статьи, первого автора и контактной информации (адрес электронной почты; телефон).
 - Электронные варианты публикаций могут быть присланы на адреса электронной почты: nmhc@mail.ru ; glebcenter@mail.ru в виде прикрепленного файла.

7. При описании клинических наблюдений не допускается упоминание фамилий пациентов, номеров историй болезни, в том числе на рисунках. При изложении экспериментов на животных следует указывать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных национальным законам, рекомендациям национального совета по исследованиям, правилам, принятым в учреждении.

8. Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Они должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff или JPEG, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. Подписи к рисункам должны быть отделены от рисунков, располагаться под рисунками, содержать порядковый номер рисунка, и (вне зависимости от того, располагаются ли рисунки в тексте или на отдельных страницах) представляются на отдельных страницах в конце публикации. В подписях к микрофотографиям обязательно указывается метод окраски и обозначается масштаб увеличения.

9. Таблицы (вне зависимости от того, располагаются ли они в тексте или на отдельных страницах) должны быть представлены каждая на отдельных листах в конце рукописи. Таблица должна иметь порядковый номер и заголовок, кратко отражающий ее содержание. Заглавие «Таблица № ...» располагается в отдельной строке и центрируется по правому краю.

10. Сокращения расшифровывают при первом упоминании в тексте. Не используются сокращения, если термин появляется в тексте менее трех раз. Не используются сокращения в аннотации, заголовках и названиях статей. В конце статьи прилагается расшифровка всех аббревиатур, встречаемых в тексте.

11. Все физические величины рекомендуется приводить в международной системе СИ. Без точек пишется: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг (в соответствии с ГОСТ 7.12–93). С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используется верхние (кг/м²) или нижние (CHA2DS2-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, -, x, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: p = 0,05. Знак ± пишется слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишутся слитно: p>0,05. В тексте рекомендуется заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишется слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывается один раз после чисел: от 50 до 70%: на 50 и 70%. Знак № отделяется от числа: № 3. Знак °C отделяется от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяется от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяются курсивом: ген *KCNH2*.

12. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

13. Присланные материалы направляются для рецензирования членам редакционного совета по усмотрению редколлегии.

Более подробная информация по оформлению статьи размещена на сайте журнала
<http://pirogov-vestnik.ru>