

ЦИТОКИНЫ И ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНОВ (C-590T IL4, C-597A IL10) КАК МАРКЕРЫ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**Марина Викторовна СМОЛЬНИКОВА, Светлана Витальевна СМИРНОВА,
Ольга Сергеевна КОНОПЛЕВА***ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера (НИИ МПС)
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 г*

Цель исследования. Изучить распределение аллельных вариантов промоторных регионов генов *IL4* (C-590T) и *IL10* (C-597A) в ассоциации с уровнем цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-4, ИЛ-10) у детей, больных атопической бронхиальной астмой. Материал и методы. У 74 больных детей проанализированы показатели иммунного статуса и уровень цитокинов в сыворотке крови, полиморфизм генов C-590T *IL4* и C-597A *IL10*. Результаты и обсуждение. Неблагоприятным фактором развития неконтролируемого течения астмы являются наличие варианта T-590 *IL4* и гиперпродукция ИЛ-4. Пониженный уровень ИЛ-10 и наличие аллельного варианта A-597 *IL10* усиливают контроль над заболеванием у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, полиморфизм генов, ИЛ-4, C-590T, ИЛ-10, C-597A.

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания в детском возрасте [2, 6, 7]. В настоящее время особого внимания требует контроль над ее течением у детей. Атопическая бронхиальная астма (АБА) – многофакторное заболевание, развитие которого в большинстве случаев связано с генетически детерминированными IgE-опосредованными (атопическими) механизмами [1, 3, 6]. Ключевую роль в процессе реализации атопических реакций играют цитокины с девиацией в сторону Th2-профиля [5, 10]. Генетической основой межиндивидуальных различий в иммунном ответе является аллельный полиморфизм генов, в том числе генов цитокинов [4, 8].

В настоящем исследовании изучены полиморфизм промоторных регионов генов противовоспалительных цитокинов *IL4* и *IL10*, уровень продукции этих цитокинов и показатели иммунитета у детей, больных АБА, с целью установления маркеров неконтролируемого течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы дети европеоидного происхождения, проживающие на территории Красноярского края, больные тяжелой или среднетяжелой АБА с различным уровнем контроля над течением

заболевания ($n = 74$). Диагностика АБА проведена в соответствии с рекомендациями GINA (Global Initiative for Asthma) [3]. Выделены 2 группы АБА: контролируемая (КАБА, $n = 41$) и неконтролируемая (НАБА, $n = 33$). Проведенный тип исследования – «случай – контроль». Контрольная группа – практически здоровые дети ($n = 33$), сопоставимые по полу и возрасту с больными.

Материалом исследования служила периферическая кровь. Определены показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета: содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии; уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) методом ИФА («Вектор-Бест», Новосибирск), а также полиморфизм генов C-590T *IL4* и C-597A *IL10*. Для выделения ДНК использовался набор «Silica» («Медиген», Новосибирск). Генотипирование аллельных вариантов генов проведено методом рестриктоного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома с использованием структуры праймеров и параметров температурных циклов [9, 12]. Для рестрикции участка C-590T *IL4* использовали эндонуклеазу рестрикции *Bme 18I*, участка C-597A *IL10* – *Rsa I* («Сибэнзим», Новосибирск).

Смольникова М.В. – к.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: smarinv@mail.ru

Смирнова С.В. – д.м.н., проф., врио директора, e-mail: svetvita@mail.ru

Коноплева О.С. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: olya_tyutina@mail.ru

При проведении статистической обработки материала применялись непараметрические методы, результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (C_{25} – C_{75}), применялся критерий Манна – Уитни. Достоверность различий в распределении генотипов по полиморфным локусам между группами проверялась на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ) с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера, определялся относительный риск (ОР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа частот генотипов и отдельных аллельных вариантов полиморфных промоторных регионов генов *IL4* и *IL10* выявлены особенности частоты их распределения в группах больных АБА в зависимости от уровня контроля над течением заболевания. Характер распределения генотипов у обследованных детей в целом отражает частоту встречаемости генотипов в других европеоидных популяциях. Доминирующими аллельными вариантами являются *C-590 IL4* и *C-597 IL10*.

В группе АБА генотип *C/C IL4* встречался у 58,1 % больных, в группе контроля – у 48,5 % ($p > 0,05$). Частота встречаемости генотипа *T/T* в группе АБА составляет 4,1 %, в группе контроля – 3,0 % ($p > 0,05$, $OR = 1,55$). Так как величина относительного риска больше единицы, можно предположить, что генотип *T/T* имеет тенденцию к ассоциации с заболеванием. В распределении частот генотипов у больных с различным уровнем контроля над течением АБА отмечается тенденция к учащению встречаемости генотипов

C/T + T/T в группе НАБА (частота аллеля *T-590*: 0,27 – у больных НАБА, 0,20 – у больных КАБА, $OR = 1,55$, $p > 0,05$), а генотип *C/C* имеет тенденцию к ассоциации с КАБА (63,4 % у больных КАБА, 51,5 % у больных НАБА, $p > 0,05$).

Изучение частоты распределения вариантов гена *C-597A IL10* показало, что генотип *A/A* не выявлен в группе контроля, тогда как его частота в группе АБА составила 4,3 % ($p > 0,05$). Однако в контрольной группе частота генотипа *C/A* практически в 2 раза превышает таковую в группе АБА (соответственно 45,4 и 28,6 %, $OR = 0,65$, $p > 0,05$). Выявлено, что в группе КАБА частота генотипа *A/A C-597A IL10* в 2 раза больше, чем в группе НАБА (соответственно 12,2 и 6,1 %, $OR = 0,55$, $p > 0,05$). Ранее показано, что аллельный вариант *A-597 IL10* ассоциирован со сниженной экспрессией ИЛ-10 [4, 8]. В целом при анализе распределения генотипов *IL4* и *IL10* у 74 больных АБА достоверных различий между частотами в зависимости от уровня контроля над заболеванием не показано.

При изучении концентрации цитокинов в сыворотке крови и показателей иммунного статуса у индивидов с различными полиморфными вариантами *C-590T* гена *IL4* определено, что при наличии генотипа *C/C* содержание белкового продукта достоверно ниже, чем у носителей генотипов *C/T + T/T* ($p = 0,05$) (табл. 1). Статистически значимых различий в содержании ИЛ-10 не отмечено. В проведенном исследовании выявлено статистически значимое увеличение концентрации IgE у больных АБА с генотипами *C/T + T/T IL4* ($p = 0,03$). Относительное и абсолютное количество $CD4^+$ -клеток достоверно выше у детей с ге-

Таблица 1

Концентрация цитокинов и показателей иммунного статуса у детей, больных АБА, с различными генотипами полиморфизмов *C-590T IL4* и *C-597A IL10*, Me (C_{25} – C_{75})

Показатель (содержание)	<i>C-590C IL4</i>	<i>C-590T</i> и <i>T-590T IL4</i>	<i>p</i>
ИЛ-4, пг/мл	5,6 (3,6–9,7)	7,2 (3,7–14,8)	0,04
IgE, мЕ/мл	267 (184–604)	460 (221–679)	0,03
$CD4^+$, %	20 (15–26)	22 (18–30)	0,03
$CD4^+$, клеток/мкл	160 (72–261)	207 (141–266)	0,03
$CD8^+$, %	28 (20–46)	37 (28–39)	0,07
	<i>C-597C IL10</i>	<i>C-597A</i> и <i>A-597A IL10</i>	
ИЛ-4, пг/мл	4,9 (3,7–10)	6,5 (4,4–14,8)	0,04
ИЛ-10, пг/мл	38 (22,1–50,4)	35,6 (19,1–42,6)	0,04
IgE, мЕ/мл	452 (174–656)	270 (221–604)	0,05
IgG, г/л	12,9 (10,7–17,5)	14,4 (11,3–19,1)	0,08
$CD3^+$, %	56,2 (47–62)	59 (49–73)	0,04
$CD4^+$, %	19 (16–30)	20 (19–21)	0,01
$CD4^+$, клеток/мкл	160 (103–284)	187,5 (121–225)	0,01
$CD8^+$, клеток/мкл	234 (138–329)	187 (121–252)	0,05

нотипами С/Т + Т/Т полиморфизма С-590Т гена *IL4* ($p = 0,03$).

Анализ концентрации цитокинов у больных АБА, носителей различных генотипов С-597А гена *IL10*, показал ассоциативную связь аллеля А-597 *IL10* с пониженной концентрацией ИЛ-10 (см. табл. 1). Поскольку ИЛ-10 ингибирует выработку цитокинов Тh1-клеток, способствуя В-клеточной активации, закономерно, что в присутствии генотипа С/С *IL10* отмечается увеличение содержания IgE ($p = 0,05$). При наличии генотипа С/С, ассоциированного с повышенной продукцией ИЛ-10, наблюдается более низкая концентрация ИЛ-4 по сравнению с носителями генотипов С/А + А/А ($p = 0,04$). При изучении уровня показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группе АБА в зависимости от наличия определенного генотипа полиморфизма С-597А гена *IL10* выявлено увеличение концентрации IgE у больных АБА с генотипом С/С *IL10* ($p = 0,05$). Относительное и абсолютное количество CD4⁺-клеток достоверно больше в группе АБА с генотипами С/А + А/А полиморфизма С-597А гена *IL10* ($p = 0,01$). Кроме того, процентное содержание CD3⁺-клеток выше у но-

сителей генотипов С/А + А/А, тогда как концентрация CD8⁺-клеток у этих больных меньше, чем у носителей генотипа С/С гена *IL10* ($p < 0,05$). В таблицах представлены показатели, уровень статистической значимости по которым достигает значения не более $p = 0,10$.

При анализе показателей иммунного статуса у носителей различных генотипов полиморфных участков генов *IL4* и *IL10* у больных АБА статистически значимые различия в группах КАБА и НАБА показаны только в содержании IgE в сыворотке периферической крови. Уровень IgE выше у носителей генотипов С/Т + Т/Т гена *IL4* и С/С гена *IL10* по сравнению с альтернативными генотипами обоих исследованных генов ($p \leq 0,05$). В группе контроля у детей с различными генотипами не выявлено статистически значимых различий в показателях гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Обнаружено статистически значимое увеличение содержания цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных АБА, независимо от уровня контроля над заболеванием, и генотипов исследованных цитокинов по сравнению с контролем (табл. 2 и 3). Анализ уровня ИЛ-4 в

Таблица 2

Связь генотипов С-590Т *IL4* с концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови детей, больных АБА, с различным уровнем контроля над течением заболевания, Ме (C₂₅-C₇₅)

КАБА (1)		НАБА (2)		Контроль (3)		p
Генотип	Концентрация, пг/мл	Генотип	Концентрация, пг/мл	Генотип	Концентрация, пг/мл	
С/С (n = 26)	3,9 (1,7–6,1)	С/С (n = 17)	5,1 (3,6–13,9)	С/С (n = 16)	0,9 (0,3–1,3)	$p_{1,2} = 0,018$ $p_{1,3} = 0,013$ $p_{2,3} = 0,008$
С/Т + Т/Т (n = 15)	4,2 (2,5–5,5)	С/Т + Т/Т (n = 16)	8,3 (3,8–15,1)	С/Т + Т/Т (n = 17)	1,3 (0,8–1,6)	$p_{1,2} = 0,056$ $p_{1,3} = 0,031$ $p_{2,3} = 0,024$
p	0,98		0,51		0,20	

Таблица 3

Связь генотипов С-597А *IL10* с концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови детей, больных АБА, с различным уровнем контроля над течением заболевания, Ме (C₂₅-C₇₅)

КАБА (1)		НАБА (2)		Контроль (3)		p
Генотип	Концентрация, пг/мл	Генотип	Концентрация, пг/мл	Генотип	Концентрация, пг/мл	
С/С (n = 26)	34,8 (13,3–44,3)	С/С (n = 21)	39,1 (24,3–42,6)	С/С (n = 18)	6,2 (2,1–13,4)	$p_{1,2} = 0,004$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,001$
С/А + А/А (n = 15)	21,8 (5,6–39,1)	С/А + А/А (n = 12)	33,5 (19,8–39,6)	С/А + А/А (n = 15)	4,6 (2,6–14,3)	$p_{1,2} = 0,075$ $p_{1,3} = 0,019$ $p_{2,3} = 0,008$
p	0,38		0,17		0,10	

сыворотке крови у больных АБА с различным уровнем контроля над заболеванием и в зависимости от носительства того или иного генотипа *IL4* показал, что наиболее высокая концентрация ИЛ-4 выявлена у носителей генотипов С/Т + Т/Т полиморфизма *C-590T IL4* в группе НАБА, будучи значимо выше, чем у детей с КАБА и в контроле ($p \leq 0,05$). Анализ уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у больных АБА с различным уровнем контроля над заболеванием и в зависимости от носительства того или иного генотипа *IL10* показал, что наибольшая концентрация ИЛ-10 определена у носителей генотипа С/С полиморфизма *C-597A IL10* в группе НАБА, превышающая таковую у пациентов группы КАБА и здоровых детей ($p < 0,005$). По данным литературы, именно аллельные варианты *T-590 IL4* и *C-597 IL10* ассоциированы с повышенной экспрессией соответствующего белкового продукта [4, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные данные о распределении полиморфных вариантов генов *IL4* и *IL10* у больных АБА с различным уровнем контроля над заболеванием, нужно отметить, что оба исследованных цитокина являются продуктами клона Th2-лимфоцитов. Полиморфные гены цитокинов способны принимать активное участие в формировании фенотипа заболевания [4, 8]. Ранее исследованиями в различных популяциях мира была показана ассоциативная связь аллельного варианта *T-590* гена *IL4* с гиперпродукцией ИЛ-4, одного из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе АБА: он способствует пролиферации плазматических клеток, увеличивает экспрессию низкоаффинного рецептора к IgE на В-клетках, селективно индуцирует синтез IgE. Анализ связи полиморфизма *C-597A IL10* с продукцией ИЛ-10 показал тенденцию к снижению концентрации белкового продукта при носительстве аллельного варианта *A-597*, возможно, это обстоятельство оказывает протективное действие на интенсивность воспалительного процесса в бронхах. ИЛ-10 ингибирует образование Th1-субпопуляции лимфоцитов, снижая пролиферативный потенциал, подавляя секрецию цитокинов Th1-профиля (например, ИЛ-2, ИФН- γ), контролируя, таким образом, баланс Th1/Th2, переключая иммунный ответ в Th2-зависимый [11, 13]. Одновременно он усиливает продукцию антител В-клетками, включая синтез IgE, что указывает на участие ИЛ-10 в модуляции персистенции аллергического воспаления.

Таким образом, аллельный вариант *T-590* полиморфного локуса гена *IL4*, ассоциированный

с увеличением концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, модулирующим усиление атопического воспаления, может играть прогностически неблагоприятную роль в течении атопической бронхиальной астмы у детей. Кроме этого, наличие полиморфного варианта *A-592* промоторного региона гена *IL10* ассоциировано с уменьшением концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, а генотип С/А может являться прогностически благоприятным фактором в формировании характера течения АБА у детей, предупреждая девиацию иммунного ответа в сторону Th2-клеток.

В настоящее время во всем мире отмечается гиподиагностика АБА у детей, что приводит к развитию тяжелых неконтролируемых форм течения заболевания. Проведенное нами исследование позволило установить иммунологические и генетические особенности неконтролируемого течения астмы у детей Красноярского края, что может быть экстраполировано на другие регионы России. В качестве дополнительных прогностических маркеров неконтролируемого течения АБА у детей можно рекомендовать определение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови, а также полиморфизма генов *IL4* и *IL10*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генетика бронхолегочных заболеваний / Ред. В.П. Пузырев, Л.М. Огородова. М., 2010. 160 с.
2. *Genne H.A.* Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2012. 91. (3). 76–82.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Ред. А.Г. Чучалин. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
4. *Коненков В.И., Смольникова М.В.* Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. 2003. 5. (1–2). 11–28.
5. *Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А., Кадричева С.Г.* Концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН γ в периферической крови и назальных смывах при респираторной атопии и псевдоатопии // Рос. аллергологич. журн. 2005. (1). 30–33.
6. *Смирнова С.В., Пыцкий В.И.* Патогенез истинной аллергии и псевдоаллергии: учебно-методич. пособие. Красноярск; М., 2002. 21 с.
7. *Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютина О.С., Бычковская С.В.* Полиморфизм генов цитокинов (ИЛ4, ИЛ10) и особенности иммунного реагирования в зависимости от уровня контроля над течением атопической бронхиальной астмы у детей // Рос. аллергологич. журн. 2013. 2. 23–28.
8. *Bidwell J., Keen L., Gallageher G. et al.* Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // Genes Immun. 1999. (1). 3–19.

9. Cantagrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulié P. et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1999. 42. 1093–1100.

10. Dmitrieva-Zdorova E.V., Voronko O.E., Latysheva E.A. et al. Analysis of polymorphisms in T(H)2-associated genes in Russian patients with atopic bronchial asthma // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012. 22. (2). 126–132.

11. Freidin M.B., Puzryev V.P., Kobayakova O.S., Ogorodova L.M. Association of polymorphisms in the

human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease // *Comp. Func. Genomics.* 2003. 4. (3). 346–350.

12. Padyukov L., Smolnikova M., Klareskog L. et al. Polymorphism in promoter region of *il10* gene is associated with rheumatoid arthritis in women // *J. Rheum.* 2004. 31. (3). 422–425.

13. Smirnova S., Smolnikova M., Tereshchenko S. Immune response and polymorphism of the cytokine genes (IL4, IL10 and IL2, TNFA) in atopic bronchial asthma in Russian children // *Allergy.* 2014. 69. 227.

CYTOKINES AND GENES POLYMORPHISM IN THE PROMOTER REGIONS (C-590T IL4 AND C-597A IL10) AS MARKERS OF UNCONTROLLED ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Marina Victorovna SMOLNIKOVA, Svetlana Vitalevna SMIRNOVA, Olga Sergeevna KONOPLEVA

Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 3g

The aim. To study an association between the promoter polymorphisms of the *IL4* (C-590T) and *IL10* (C-597A) genes and serum cytokines level in children with atopic bronchial asthma. Material and methods. The immune status parameters, serum cytokines level and gene polymorphism C-590T *IL4* and C-597A *IL10* has been evaluated in seventy four children with asthma. Results and discussion. The occurrence of T-590 allele of the *IL4* gene and IL-4 cytokine hyperproduction is the unfavorable factor for the asthma uncontrolled course. The reduced serum level of IL-10 and A-597 allelic variant of the *IL10* gene enhance the control of asthma in children.

Key words: bronchial asthma, cytokines, gene polymorphism, IL4, IL10.

Smolnikova M.V. – candidate of biological sciences, leading researcher, e-mail: smarinv@mail.ru

Smirnova S.V. – doctor of medical sciences, professor, acting director, e-mail: svetvita@mail.ru

Konopleva O.S. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: olya_tyutina@mail.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛУЧЕВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ И ГЕМОСТАЗА «НЕРАВНОВЕСНОЙ ПЛАЗМОЙ»

Олег Юрьевич БОРОДИН¹, Евгений Васильевич СЕМИЧЕВ¹,
Александр Николаевич БАЙКОВ¹, Павел Сергеевич БУШЛАНОВ¹,
Елена Андреевна ГЕРЕНГ¹, Екатерина Сергеевна КОШЕВЕЦ¹,
Александр Никанорович АЛЕЙНИК²

¹ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, просп. Ленина, 30

Цель работы – исследовать новый метод гемостаза на основе холодной плазмы при повреждениях селезенки. Исследование выполнялось на кроликах. В отдаленные временные промежутки (90-е и 180-е сутки) после оперативного вмешательства с коагуляцией «неравновесной плазмой» оценивались биохимические и гистологические показатели, а также магнитно-резонансная картина исследуемого органа. Гемостаз селезенки «неравновесной плазмой» приводит к уменьшению удельного объема белой и красной пульпы. Изменения биохимических показателей свидетельствуют об отсутствии системного поражения. Данные динамической контрастной магнитно-резонансной томографии говорят об отсутствии патологии микроциркуляции в органе. Таким образом, функциональная активность органа после резекции и последующего холодноплазменного гемостаза не страдает.

Ключевые слова: гемостаз паренхиматозных органов, «неравновесная плазма», повреждения селезенки, динамическая контрастная МРТ селезенки.

Несмотря на современные достижения в области хирургии паренхиматозных органов, при повреждениях и травмах селезенки остается высокий уровень летальности, составляющий, по различным источникам, от 8 до 25 % при колото-резаных и огнестрельных ранениях соответственно. Это, в первую очередь, связано с трудностями оперативного лечения травм селезенки, так как главная особенность ее повреждений – развитие обильного, длительно не останавливающегося кровотечения из-за депонирующей функции органа [4]. Несмотря на имеющиеся современные методы остановки кровотечений из селезенки, спленэктомия при открытых травмах живота составляет 27 %, при закрытых – 56,7 % [5]. С целью гемостаза кровотечений из паренхима-

тозных органов мы предлагаем холодноплазменную коагуляцию. В Томском политехническом университете разработан источник «неравновесной (холодной) плазмы» – аппарат «Источник холодной плазмы-1», который на расстоянии 2–3 мм от обрабатываемой поверхности генерирует барьерный разряд, переводящий окружающий воздух в состояние плазмы [1, 10–13]. Образующаяся плазма является низкотемпературной ($t^{\circ} \leq 45^{\circ}$) и содержит большое количество активных составляющих (O_3 , H_2O_2 , свободные радикалы, в том числе NO^{\bullet} , HO^{\bullet} и др.) [1, 10–13]. Данный метод позволяет выполнять гемостаз и органосохраняющие операции.

Лучевой контроль операции. В настоящее время ведущим неинвазивным методом оценки

Бородин О.Ю. – к.м.н., зав. кабинетом МРТ госпитальных клиник, e-mail: mri.tomsk@gmail.com

Семичев Е.В. – к.м.н., научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: evsemichev@yandex.ru

Байков А.Н. – д.м.н., проф., зав. ЦНИЛ, e-mail: baikov47@mail.ru

Бушланов П.С. – клинический ординатор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, e-mail: pavel.vivian@gmail.com

Геренг Е.А. – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: e-gereng@mail.ru

Кошевец Е.С. – к.б.н., врач-лаборант ЦКДЛ госпитальных клиник, e-mail: ton-ekaterina@yandex.ru

Алейник А.Н. – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник кафедры прикладной физики, e-mail: aleinikan@mail.ru

состояния селезенки является ультразвуковое исследование (УЗИ). Современные возможности УЗИ позволяют оценивать размеры органа, его контуры, состояние сосудов, а также изменения структуры паренхимы [3, 6, 8, 9]. Одним из наиболее современных методов лучевого исследования служит магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением, которая, в отличие от УЗИ, позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла органа благодаря определению интенсивности накопления контрастного вещества. Хорошо известно, что транспорт известного и разрешенного для клинического применения контрастного препарата магневиста (Gd-DTPA) из кровеносного русла в ткани определяется двумя основными факторами: доставкой его с кровью, т. е. тканевым кровотоком, и степенью проницаемости эндотелия капиллярного русла или гематоканного барьера. Чем ниже функциональная или анатомическая сохранность эндотелия капилляров, тем легче молекулам контрастного препарата проникать во внесосудистое пространство, поэтому изменение характера контрастного усиления будет отражать процессы микроциркуляции и проницаемости гематоканного барьера [7]. В этом случае по получаемой контрастированной МР-картине селезенки можно косвенно судить о характере изменений микроциркуляции в органе, о динамике ее нарушения и восстановления после оперативного вмешательства.

Цель исследования – оценить эффективность гемостаза «неравновесной плазмой» при операциях на селезенке.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность метода холодно-плазменной коагуляции при оперативном вмешательстве на селезенке.
2. Исследовать морфофункциональные состояния селезенки в отдаленные сроки после оперативного вмешательства с применением холодно-плазменной коагуляции.
3. Изучить возможности использования контрастированной динамической МРТ для оценки повреждений селезенки в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) (протокол № 2029 от 20 июня 2011 г.). Эксперимент выполняли на 15 кроликах-самцах массой 3000–3200 г, полученных из вивария НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). В 1-ю группу (контрольную) вошли интактные животные без

оперативного вмешательства, во 2-ю группу – через 90 сут после оперативного вмешательства и в 3-ю группу – через 180 сут после оперативного вмешательства. В группах было по 5 животных. Анестезию осуществляли однократным внутривенным введением раствора Zoletil-100® («Virbac», Франция) из расчета 0,05 мл на 1 кг массы тела экспериментального животного в сочетании с препаратом Xylavet (Венгрия) из расчета 0,15 мл на 1 кг массы тела животного [2]. Доступ к селезенке осуществляли верхнесрединной лапаротомией с удалением 1/3 селезенки. Гемостаз производили с использованием «неравновесной плазмы», для полноценной остановки кровотечения время обработки составило около 90 с. После остановки кровотечения селезенку погружали в брюшную полость, рану послойно зашивали нитью Vicryl 3/0 на атравматической игле (Ethicon, Шотландия), затем накладывали асептическую повязку.

В дальнейшем в указанные временные точки выполняли биохимическое исследование крови, определяя содержание глюкозы, билирубина общего и прямого, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, содержание общего белка, С-реактивного белка, фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО). С целью анализа тканевых и клеточных изменений забирали гистологический материал селезенки из области оперативного вмешательства с последующей фиксацией по стандартной методике. Обзорную микроскопию выполняли на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а выраженность фиброза оценивали на препаратах, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону.

Прижизненную оценку состояния органа после гемостаза выполняли путем визуализации на МР-томографе Toshiba Excelart Vantage 1,5 T (Япония) со скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/(м × мс) и амплитудой градиентной системы 30 мТ/м. После введения в наркоз животных фиксировали на животе и располагали поперек катушки. Для выполнения исследования использовалась катушка для позвоночника с охватом поля зрения брюшной полости кролика. Всем животным выполнялось контрастное МР-исследование в динамическом режиме с получением изображений до и после введения парамагнетика. В качестве парамагнетика использовался Gd-DTPA в рекомендованных дозах 0,1 и 0,2 мл/кг массы тела соответственно, с промывкой системы 0,9%-м раствором натрия хлорида в объеме 0,2 мл, достаточном для «досылки» парамагнетика в магистральные со-

суды животных. Протокол МР-исследования включал в себя выполнение динамического МР-ангиографического протокола с использованием техники 3D-FFE: TR = 5,9 мс, TE = 2,7 мс, FA = 20, ST = 2,4–1,2 мм, FOV = 170 × 225 мм, МХ = 110 × 192, количество срезов 25, в коронарной проекции с длительностью одного сканирования ТАС 8 с. Общая продолжительность сканирования составила 1 мин 34 с. У всех животных выход из наркоза был с полным возвратом к активности через 3–4 ч. Постпроцессорная обработка полученных динамических МР-ангиограмм включала в себя МIP-реформации МР-томограмм всего тела животного. Для оценки контрастирующего эффекта использовался показатель коэффициента усиления интенсивности изображения селезенки после введения контрастного препарата на ангиографических снимках. Коэффициент рассчитывался как разность между интенсивностью изображения селезенки в определенный временной промежуток после введения контрастного препарата (артериальная и венозная фаза контрастирования) и до введения контрастного препарата, деленная на интенсивность изображения селезенки до введения контрастного препарата и умноженная на 100 %.

Статистический анализ количественных данных выполнялся с использованием критерия Крускала – Уоллиса для оценки однородности и непараметрического критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок для оценки значимости различий при пороговом уровне значимости $p = 0,05$. В таблицах представлены медианы и межквартильный размах (в квадратных скобках).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе биохимических показателей выявлено, что прямой билирубин и С-реактивный белок во всех группах не выявляются (табл. 1). При статистическом анализе независимых данных (больше двух групп исследования) с использованием критерия Крускала – Уоллиса установлено, что по содержанию глюкозы, общего билирубина, общего белка, фибриногена, активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, величине протромбинового времени и МНО группы статистически значимо не различаются ($p > 0,05$). Для АЧТВ требовалось провести попарный анализ групп методом Манна – Уитни, исследуемые группы сравнили с группой контроля и обнаружили статистически значимое уменьшение величины показателя на 90-е сутки ($p = 0,043$) и 180-е сутки ($p = 0,046$).

При анализе гистологических данных установлено, что в препаратах группы контроля выявляются паренхима и строма органа (рис. 1). Строма представлена ретикулярной тканью с ретикулярными клетками и волокнами. В паренхиме органа можно идентифицировать красную и белую пульпу. Белая пульпа представлена лимфатическими фолликулами с центральной артерией. Красная пульпа в основном представлена ретикулярной тканью с большим количеством макрофагов и разрушенных эритроцитов.

На 90-е сутки в препаратах наблюдалось полное разрушение красной и белой пульпы, нет границ между этими структурами. В белой пульпе невозможно идентифицировать фолликулы, а

Таблица 1

Биохимические показатели крови интактных кроликов и перенесших резекцию селезенки с гемостазом «неравновесной плазмы»

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (90-е сут после операции)	Группа 3 (180-е сут после операции)
Активность АлАТ, Ед/л	212 [211; 217]	83 [66; 97]	148 [114; 155]
Активность АсАТ, Ед/л	217 [159; 218]	96 [87,5; 114]	78 [66; 130]
Содержание билирубина общего, мкмоль/л	8,2 [8,1; 8,6]	8,6 [8,55; 8,8]	8,5 [8,3; 8,9]
Содержание билирубина прямого, мкмоль/л	0	0	0
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	100 [88; 108]	91 [89; 98]	62 [58; 70]
Содержание общего белка, г/л	57 [52; 57]	85 [82; 90]	47 [46; 53]
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,6 [5,3; 6,1]	5,4 [5,4; 5,4]	6,7 [6,6; 7]
Содержание мочевины, ммоль/л	5,6 [5,6; 6,1]	5,6 [5,0; 6,1]	7,1 [7,0; 7,2]
Содержание фибриногена, г/л	2,25 [1,75; 2,38]	2,00 [1,95; 2,05]	1,62 [1,75; 1,78]
АЧТВ, с	19,0 [19,0; 19,5]	18,0 [17,5; 18,0]	15,0 [13,5; 15,5]
Протромбиновое время, с	10,0 [10,0; 10,5]	11,0 [10,5; 11,0]	11,0 [10,5; 11,5]
МНО	1,00 [1,00; 1,06]	1,12 [1,06; 1,12]	1,12 [1,06; 1,18]
Содержание С-реактивного белка, мг/л	0	0	0

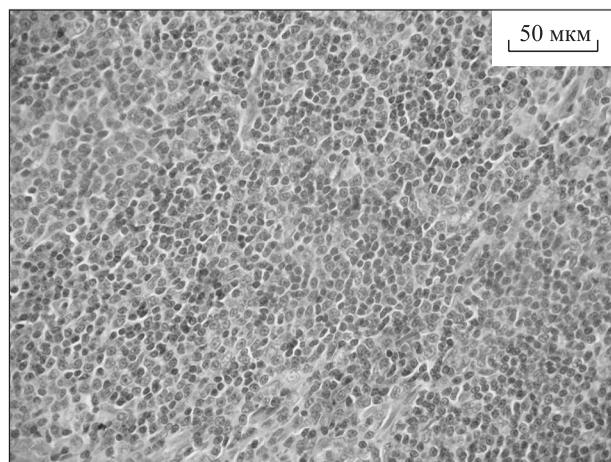


Рис. 1. Селезенка кролика в норме. Окр. гематоксилином-эозином, ув. $\times 400$

лимфоциты расположены диффузно, формируют тонкие тяжи (рис. 2, а). К 180-м суткам после воздействия структура селезенки восстанавливается. Строма органа представлена ретикулярной тканью, содержащей ретикулярные клетки и волокна. Паренхима образована белой и красной пульпой. Белая пульпа состоит из лимфоидных узелков, в центре которых идентифицируются лимфобласты и пролимфоциты с активными

признаками митоза. Центральная артерия расположена эксцентрично без признаков изменений (рис. 2, б). При анализе морфометрических данных (больше двух групп исследования) с использованием критерия Крускала – Уоллиса установлено, что удельный объем (УО) белой и красной пульпы имеет статистически значимые различия во всех группах ($p = 0,0001$) (табл. 2). Парный анализ групп методом Манна – Уитни показал, что по сравнению с контролем у животных в разные сроки после резекции селезенки и гемостаза «неравновесной плазмой» с разной степенью достоверности уменьшался УО пульпы: на 90-е сутки для УО белой пульпы и красной пульпы $p = 0,0001$, на 180-е сутки – соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,0001$. При этом величина УО белой пульпы на 180-е сутки была выше, чем на 90-е.

При оценке результатов контрастной МР-ангиографии в каждом случае была получена трехфазная ангиограмма высокого качества, помимо аорты и ее ветвей удовлетворительно визуализировались селезеночная артерия в артериальную фазу и паренхима селезенки в венозную фазу (рис. 3). При статистическом анализе величин коэффициентов усиления методом Манна – Уитни между группой контроля и 2-й группой (90-е

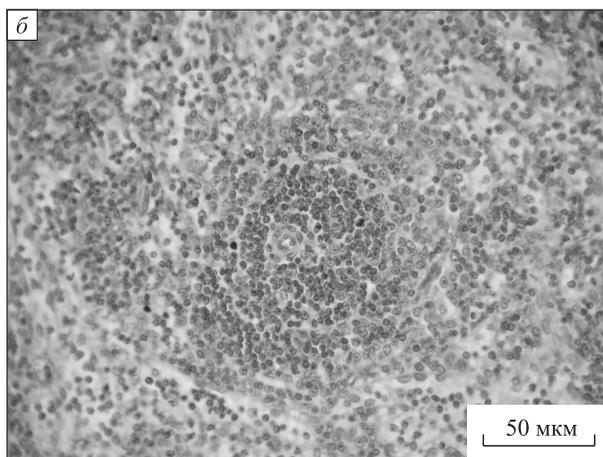
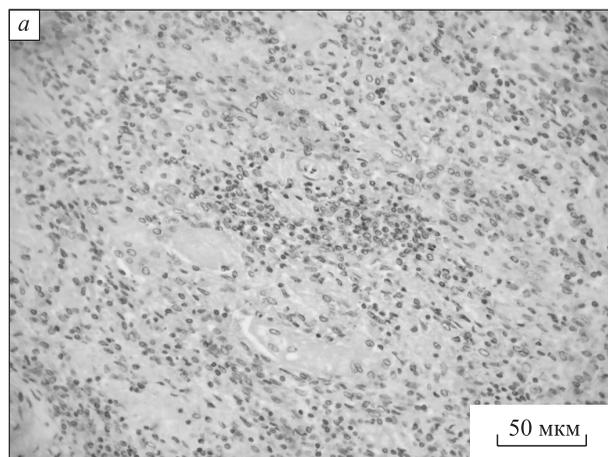


Рис. 2. Белая пульпа селезенки кролика, перенесшего частичную спленэктомию с гемостазом «неравновесной плазмой»: а – на 90-е сутки после операции, б – на 180-е сутки. Окр. гематоксилином-эозином, ув. $\times 400$

Таблица 2

Морфометрические показатели интактных кроликов и перенесших резекцию селезенки с гемостазом «неравновесной плазмой»

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (90-е сутки после операции)	Группа 3 (180-е сутки после операции)
УО белой пульпы, $\text{мм}^3/\text{мм}^3$	64,1 [60,7; 73,5]	30,83[21,35;38,45]	50,96[47,24;56,57]
УО красной пульпы, $\text{мм}^3/\text{мм}^3$	73,35 [68,7; 83,3]	24,45[23,62;35,12]	22,95[20,5;26,5]

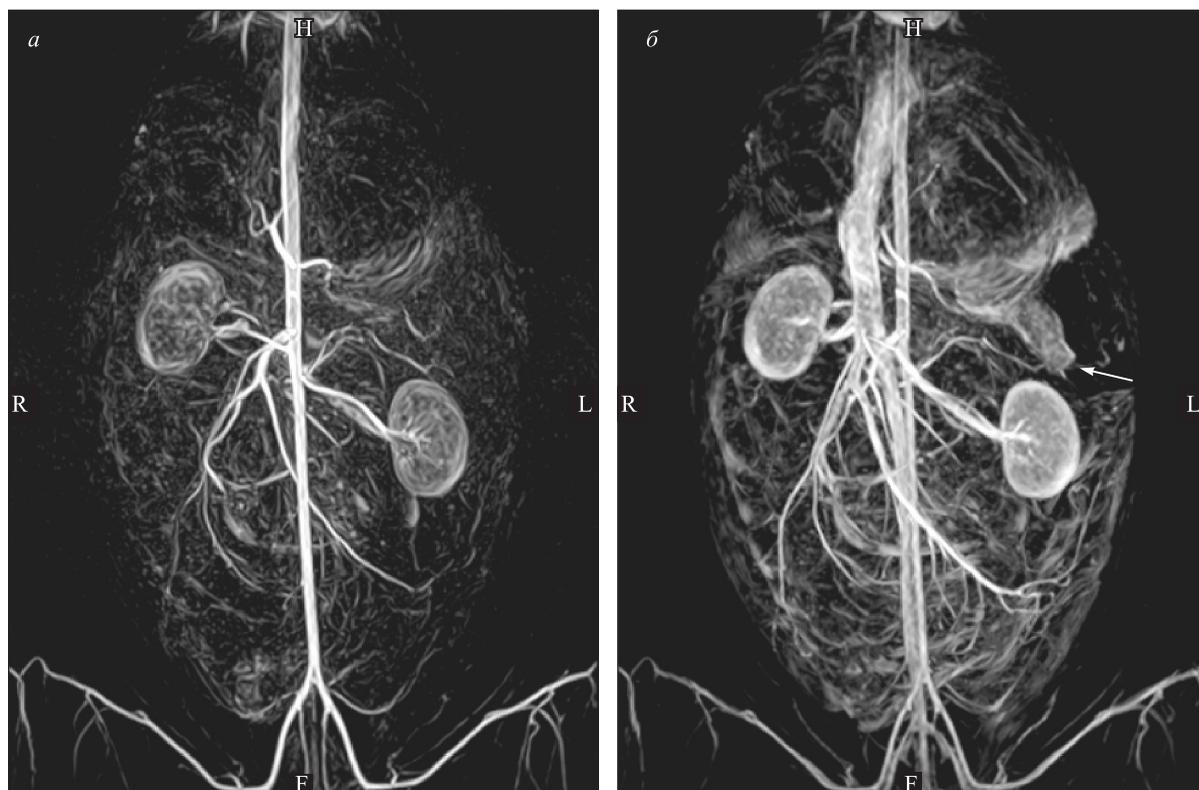


Рис. 3. Контрастная МР-ангиография сосудов брюшной полости кролика с Gd-DTPA на 90-е сутки после резекции селезенки и гемостаза «холодной» плазмой: а – артериальная фаза, б – венозная фаза. Стрелкой указана линия резекции селезенки

Таблица 3

Коэффициенты усиления интенсивности изображения селезенки при динамическом контрастном МР-исследовании с препаратом «магневист» у интактных кроликов и перенесших частичную спленэктомию с гемостазом «неравновесной плазмой»

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (90-е сутки после операции)
Артериальная фаза	56,58 [44,66; 189,91]	64,53 [41,99;131,49]
Венозная фаза	21,14 [14,49;234,69]	71,75 [21,76;130,85]

сутки после оперативного вмешательства) (табл. 3) не выявлено значимых различий, как в артериальную ($p = 0,756$), так и в венозную фазы ($p = 0,576$).

Таким образом, гемостаз селезенки экспериментальных животных «неравновесной плазмой» приводит к изменениям в гистологической структуре органа в области воздействия, а именно к уменьшению УО красной пульпы, что, вероятно, обусловлено оперативным вмешательством и особенностями регенерации органа. Изменения биохимических показателей свидетельствуют об отсутствии системного поражения. Незначительное уменьшение АЧТВ (на 180-е сутки снизилось на 3,5 с) не говорит о каких-либо значимых изме-

нениях в системе гемостаза. Данные контрастного МРТ позволяют сделать вывод об отсутствии патологии микроциркуляции в органе на 90-е сутки после оперативного вмешательства. Сказанное выше свидетельствует о том, что функциональная активность селезенки после резекции и последующего гемостаза «неравновесной плазмой» не страдает.

ВЫВОДЫ

1. Холодноплазменная коагуляция при оперативном вмешательстве на селезенке является эффективным методом гемостаза, позволяющим сохранить функциональную активность органа.

2. Коагуляция «холодной плазмой» приводит к изменениям морфологической структуры селезенки, ограниченной областью воздействия.

3. Микроциркуляторное русло селезенки после гемостаза «холодной плазмой» в отдаленном периоде не подвергается изменениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейник А.Н., Денко О.И. Плазменная медицина: Учебное пособие. Томск: ТПУ, 2011. 17 с.

2. Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Бушланов П.С. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов (обзор литературы) // РМЖ. Хирургия. Урология. 2012. (36). 1743.

3. Марущак Е.А. Повреждения печени и селезенки у больных с закрытой абдоминальной травмой: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.

4. Попов В.А. Гемостаз и герметизация швов (операции на внутренних органах). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 320 с.

5. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство, в 3 т. Т. II. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 401 с.

6. Труфанова Г.Е. Лучевая диагностика: учебник. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 416 с.

7. Усов В.Ю., Величко О.Б. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с

контрастированием Магневистом на низкопольном МР-томографе // Вестн. рентгенологии и радиологии. 2001. (3). 22–29.

8. Щеголев А.А., Платонов Д.В., Марущак Е.А. Закрытая абдоминальная травма: тактика хирурга при повреждениях печени и селезенки // Лечебное дело. 2007. (3). 73–78.

9. Fridman G., Peddinghaus M., Ayan H. et al. Blood coagulation and living tissue sterilization by floating-electrode dielectric barrier discharge in air // Plasma Chem. Plasma Process. 2006. 26. 425–442.

10. Fridman G., Peddinghaus M., Fridman A. et al. Use of non-thermal atmospheric pressure plasma discharge for coagulation and sterilization of surface wounds // 17th Int. Symp. on plasma chemistry. Toronto, 2005. 1–2.

11. Kalghatgi S.U., Fridman G., Cooper M. et al. Mechanism of blood coagulation by non-thermal atmospheric pressure dielectric barrier discharge // IEEE Trans. Plasma Sci. 2007. 35. (5). 1559–1566.

12. Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E. et al. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells // PLoS ONE. 2011. 6. (1). ID e16270.

13. Parker S.J., Brown D., Hill P.F., Watkins P.E. Fibrinogen-impregnated collagen as a combined haemostatic agent and antibiotic delivery system in a porcine model of splenic trauma // Eur. J. Surg. 1999. 165. 609–614

EXPERIMENTAL RADIOLOGICAL INVESTIGATION OF SPLEEN AFTER RESECTION AND HEMOSTASIS BY «NON-EQUILIBRIUM» PLASMA

**Oleg Yur'yevich BORODIN¹, Evgeniy Vasil'yevich SEMICHEV¹,
Aleksandr Nikolaevich BAYKOV¹, Pavel Sergeevich BUSHLANOV¹,
Elena Andreyevna GERENG¹, Ekaterina Sergeevna KOSHEVETS¹,
Aleksandr Nikanorovich ALEYNIK²**

¹ *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moscow Trakt, 2*

² *National Research Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av., 30*

The study aim was to research a new method of hemostasis based on cold plasma in injuries of the spleen. The study was performed on rabbits. Biochemical values, histological data and MRI data of investigated organ were assessed at long-term periods (90th and 180th days) after surgery with nonequilibrium plasma coagulation. Nonequilibrium plasma hemostasis leads to reduction of the specific volume of white and red pulp. Changes of biochemical values testify to the absence of systemic lesion. Data of dynamic contrasting MRI show the absence of impairment of organ microcirculation. Thus, the functional activity of the spleen after resection and further cold plasma hemostasis is unaffected.

Key words: hemostasis of parenchymal organs, nonequilibrium plasma, spleen trauma, dynamic contrasting MRI of spleen.

Borodin O.Yu. – candidate of medical sciences, head of the MRI office of hospital, e-mail: mri.tomsk@gmail.com

Semichev E.V. – candidate of medical sciences, researcher of central scientific research laboratory, e-mail: evsemichev@yandex.ru

Baikov A.N. – doctor of medical sciences, professor; head of central scientific research laboratory, e-mail: baikov47@mail.ru

Bushlanov P.S. – resident physician of chair of surgical diseases, faculty of pediatrics, e-mail: pavel.vivian@gmail.com

Gereng E.A. – candidate of medical sciences, associate professor, senior researcher of central scientific research laboratory, e-mail: e-gereng@mail.ru

Koshevets E.S. – candidate of biological sciences, doctor-laboratory assistant of central clinical diagnostic laboratory of hospital clinics, e-mail: ton-ekaterina@yandex.ru

Aleynik A.N. – candidate of physical and mathematical sciences, senior researcher of chair of applied physics, e-mail: aleinikan@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В СЛЕЗНОЙ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕЛАНОМЕ ХОРИОИДЕИ**Мария Александровна ЧЕРНЯВСКАЯ^{1,2}, Анатолий Васильевич ЕФРЕМОВ²,
Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹, Мария Геннадьевна ПУСТОВЕТОВА²**

¹ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Изучены концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в слезной и внутриглазной жидкости у пациентов с меланомой хориоидеи, выявлена достоверная связь между ними в слезной и внутриглазной жидкости. Установлено, что развитие и рост меланомы хориоидеи сопровождаются увеличением концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости как больного глаза, так и парного «здорового», что свидетельствует о выраженных пролиферативных процессах на локальном уровне.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, матриксная металлопротеиназа-9, пролиферация, слезная жидкость, внутриглазная жидкость.

Патогенез развития меланомы хориоидеи (МХ) является актуальной проблемой и определяется высоким удельным весом данной патологии в структуре первичных внутриглазных новообразований органа зрения (80–90 %) [6, 12]. При опухолях различного гистогенеза встречаются разнообразные нарушения в иммунной (противоопухолевой) защите, в то же время обнаружены однотипные иммунные нарушения [7]. Это подтверждает тот факт, что иммунные нарушения являются не только следствием, но и причиной опухолевого роста [4]. Известно, что рост всех солидных опухолей зависит от неоангиогенеза. Экспериментально доказано, что новообразование при прекращении кровоснабжения останавливается в росте и может даже редуцироваться [2, 11, 13]. Установлено, что важную роль в процессе роста и метастазирования опухоли играют матриксные металлопротеиназы – ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс, индуцирующие процессы неоангиогенеза. Изучение этих маркеров является перспективным для определения прогноза течения злокачественных образований [5], в том числе и МХ.

Цель исследования – определить концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 в слезной и внутриглазной жидкости больных для уточнения ее клинико-патогенетической значимости при меланоме хориоидеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в слезной жидкости (СЖ) и внутриглазной жидкости (ВГЖ) выполнено на 72 глазах у 36 больных с МХ в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст – 60,5 года), находившиеся под наблюдением в 2010–2013 гг. в Новосибирском филиале ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, из них женщин было 21 (58,3 %), мужчин – 15 (41,7 %). Высота МХ составляла от 1,68 до 15 мм, в среднем – 6,6 мм, максимальный диаметр от 4,73 до 20 мм, в среднем – 12,83 мм. В зависимости от локализации МХ пациенты распределились следующим образом: 12 (33,3 %) пациентов с преэкваatorialным расположением опухоли, 13 (36,1 %) – с постэкваatorialным,

Чернявская М.А. – аспирант кафедры патофизиологии, врач 7-го офтальмологического отделения,
e-mail: mach.mntk@gmail.com

Ефремов А.В. – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф., зав. кафедрой патофизиологии, e-mail: eav48@yandex.ru

Черных В.В. – д.м.н., проф., директор, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Пустоветова М.Г. – д.м.н., проф. кафедры патофизиологии, зав. ЦНИЛ, e-mail: patophysiolog@mail.ru

11 (30,6 %) – с обширной опухолью. Согласно международной классификации TNM (Tumor Nodus Metastasis) (2011), распределение МХ было следующим: 8 опухолей (22,2 %) соответствовало стадии T1aN0M0, 9 (25 %) – стадии T2aN0M0, 10 (27,8 %) – стадии T3aN0M0 и 9 (25 %) – стадии T4a, c N0M0.

Органоуносящее лечение в виде энуклеации проведено у 11 больных (30,6 %) с одновременным забором ВГЖ и дальнейшим гистологическим исследованием. 25 пациентов (69,4 %) были направлены на консультацию и решение вопроса о возможности органосохранного лечения в головной организации ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России г. Москва.

Офтальмологическое обследование проводилось в виде визометрии, пневмотонометрии (при необходимости – тонометрии по Маклакову), биомикроскопии переднего отрезка глаза, прямой и обратной офтальмоскопии при помощи высокодиоптрийной линзы, А-В-сканирования, по показаниям – гониоскопии, оптической когерентной томографии и флуоресцентной ангиографии глазного дна (при отсутствии противопоказаний). При сборе анамнеза у пациента выяснялось время от начала появления симптомов заболевания (если были таковые) до первичного обращения к врачу, наличие профессиональных вредностей в течение длительного периода времени, проживание в местах с неблагоприятной экологической обстановкой, отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям, а также наличие хронических заболеваний различных органов и систем.

Всем пациентам с МХ до хирургического вмешательства осуществлялся забор 0,5 мл СЖ с обоих глаз микроканюлей из нижнего конъюнктивального свода в сухую герметичную пробирку. В качестве нормативных значений использованы данные обследования 20 «практически здоровых» доноров слезной жидкости – добровольцев. Концентрацию MMP-9 определяли при помощи метода иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) на тест-системах R&D Systems (США) кат. № DMP900 по инструкции производителя. Используемый метод основан на принципе «сандвича». На внутренней стенке ячеек планшета в избытке фиксированы специфические моноклональные антитела к определяемому агенту. При проведении первой иммунной реакции свободный плазменный антиген определяемого агента взаимодействует с пристеночными моноклональными антителами, что приводит к образованию комплекса в процессе инкубирования образцов.

После чего присутствующие в тест-системе компоненты удаляются промыванием.

Для статистической обработки данных использованы методы описательной статистики и межгруппового сравнения. Количественные характеристики представлены как медиана (25; 75 процентиль). Качественные признаки представлены как пропорция (%). Для сравнения количественных и качественных признаков применялись регрессионный анализ и критерий Пирсона χ^2 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что рост всех солидных опухолей зависит от неоангиогенеза; новообразование при прекращении кровоснабжения останавливается в росте и может даже редуцироваться. Также есть данные о том, что вертикальный рост опухоли зависит от ангиогенеза и что последний индуцируется самими опухолевыми клетками. В последние годы доказано, что пролиферативная активность опухоли является одной из наиболее важных характеристик ее фенотипа, в значительной степени определяющей скорость роста опухоли, способность его к метастазированию, к ответу на лечебные мероприятия и, в конечном итоге, исход онкологического заболевания [2, 11, 13]. Существуют данные об исследованиях содержания MMP-9 при различных онкологических процессах, таких как плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и т. д.

MMP-9 выбрана объектом исследования как фермент системы эндопептидаз, принимающих участие в деструкции внеклеточного матрикса, обеспечении опухолевой инвазии и метастазирования. Кроме способности к процессам деградации компонентов межклеточного матрикса, отмечено участие MMP-9 в аутокринной регуляции апоптоза и клеточной пролиферации [1]. Однако до сих пор остаются не изученными концентрация и клиничко-патогенетическая значимость MMP-9 при МХ. Исследования в этой области необходимы как для возможности определения готовности к метастазированию, так и для определения агрессивности злокачественного процесса.

Учитывая эти данные, несомненный интерес представляло изучение процессов пролиферации злокачественной опухоли собственно сосудистой оболочки глаза. Для определения активности пролиферативных процессов внутриглазной опухоли исследовано содержание MMP-9 в СЖ и ВГЖ у пациентов с МХ.

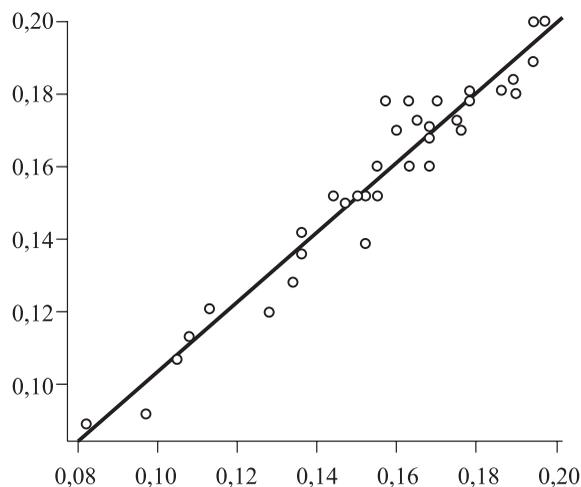


Рис. 1. Концентрация ММР-9 (нг/мл) в СЖ пораженного (ось абсцисс) и здорового глаз (ось ординат). Коэффициент регрессии (95%-й доверительный интервал) 0,96 (0,88; 1,05), $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (95%-й доверительный интервал) 0,97 (0,94; 0,98), $p < 0,05$

Установлено, что в СЖ и ВГЖ больных глаз с МХ, парных «здоровых» глаз и в контроле выявление ММР-9 составило 100 %. Статистически достоверной зависимости концентрации ММР-9 в слезной жидкости пораженного органа от пола или возраста пациентов в исследуемой группе обнаружено не было. Выявлена статистически достоверная прямая положительная связь показателя пораженного и «здорового» глаза пациентов с МХ (рис. 1), на 1 нг/мл повышения концентрации ММР-9 в слезной жидкости пораженного гла-

за приходится в среднем 0,96 нг/мл возрастания концентрации маркера в слезной жидкости интактного органа.

По концентрации ММР-9 СЖ глаза, пораженного МХ, и парного «здорового» глаза достоверно не различались, при этом величина данного показателя обоих глаз пациентов с МХ была статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы (рис. 2). Достоверное повышение содержания ММР-9 в пораженном глазу у пациентов с МХ, возможно, говорит о выраженных пролиферативных и деструктивных процессах, связанных с развитием опухолевого процесса, так как ММР-9 является ключевым медиатором ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов [9, 10]. Увеличение концентрации ММР-9 в «здоровом» парном глазу может свидетельствовать о защитных иммунных реакциях организма от возникновения двустороннего опухолевого процесса. Как известно из литературы, встречаемость билатеральной МХ среди населения составляет не более 1,5 % [3, 8, 12]. Концентрация ММР-9 в ВГЖ пациентов с МХ была достоверно выше, чем в СЖ лиц контрольной группы (рис. 3).

При исследовании концентрации ММР-9 в СЖ в зависимости от стадии процесса (Т1N0M0, Т2N0M0, Т3N0M0, Т4N0M0) установлено, что при стадии Т1 она составила 1,67 (1,12; 1,90) нг/мл, при стадии Т2 – 1,68 (1,52; 1,78) нг/мл, при стадии Т3 – 1,69 (1,56; 1,76) нг/мл, при стадии Т4 – 1,55 (1,44; 1,6) нг/мл. Таким образом, статистически достоверной зависимости содержания ММР-9 в СЖ пораженного органа от стадии процесса

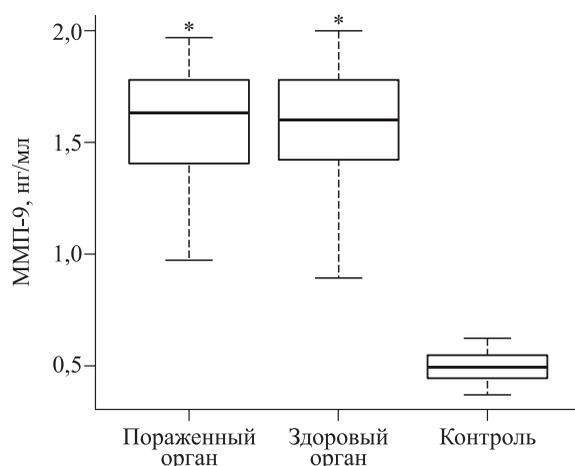


Рис. 2. Концентрация ММР-9 (нг/мл) в СЖ пациентов с МХ (больной и парный «здоровый» глаз) в сравнении с показателями контрольной группы. Здесь и на рис. 3 * – отличие от величины соответствующего показателя контроля статистически значимо при $p < 0,01$

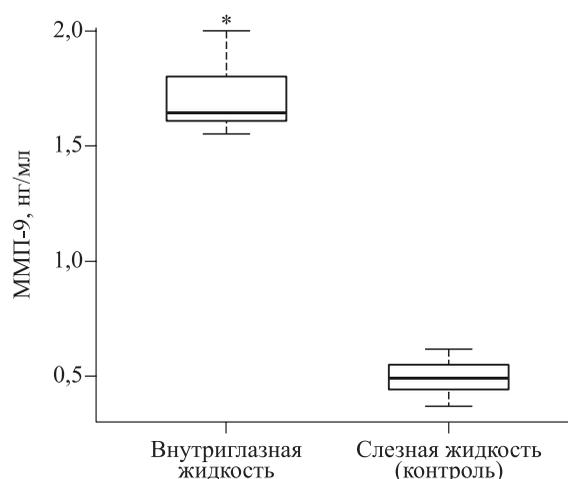


Рис. 3. Концентрация ММР-9 (нг/мл) в ВГЖ пациентов с МХ в сравнении с показателями СЖ контрольной группы

не выявлено. При этом концентрация MMP-9 в слезной жидкости всех стадий достоверно выше значений контрольной группы (0,5 [0,45; 0,54] нг/мл), $p < 0,01$.

Не обнаружено зависимости концентрации MMP-9 в СЖ пораженного органа в зависимости от локализации процесса: при преэкваatorialной, постэкваatorialной и обширной локализации она составила 1,52 (1,34; 1,60), 1,68 (1,36; 1,86) и 1,63 (1,53; 1,73) нг/мл соответственно, будучи во всех случаях достоверно выше значения контрольной группы ($p < 0,01$).

Содержание MMP-9 в ВГЖ составило 1,62 (1,2; 1,63), 1,73 (1,58; 1,81) и 1,87 (1,80; 1,93) нг/мл при эпителиоидном, веретенчатом и смешанно-клеточном типах соответственно. Учитывая малое количество наблюдений, анализ зависимости MMP-9 от гистологического типа образования не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлена статистически достоверная прямая линейная положительная связь концентрации MMP-9 в СЖ и в ВГЖ, что свидетельствует о возможности использования СЖ для исследования процессов пролиферации на локальном уровне у пациентов с МХ.

2. У пациентов с МХ выявлена прямая положительная связь между концентрацией MMP-9 в СЖ глаза с МХ и парного «здорового» глаза.

3. В патогенезе МХ важную роль играют активные пролиферативные процессы, это подтверждается высоким уровнем MMP-9 по сравнению с нормативными показателями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксененко М.Б. Матриксная металлопротеиназа-9 как потенциальная молекулярная мишень для терапии меланомы кожи // Сиб. онкол. журн. 2011. (Прил. 1). 8–9.

2. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово, 2003. 456 с.

3. Малецкий А.П., Воронкова А.Л., Гаврина Г.Б. Изменение иммунореактивности у больных с увеальной меланомой в процессе органосохранного лечения по данным рост-модифицирующих свойств сыворотки крови // Офтальмол. журн. 1997. (1). 34–38.

4. Пантелеева О.Г., Пармон Я.В. Структура заболеваемости внутриглазными опухолями по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» за 2002–2006 гг. // Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей: сб. науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. М., 2007. 29–36.

5. Савенкова О.В., Завьялова М.В. Экспрессия металлопротеиназ в различных морфологических структурах при раке гортани // Сиб. онкол. журн. 2011. (Прил. 1). 102–104.

6. Семенова Л.Е. Клинико-эпидемиологические аспекты, комплексное лечение увеальных меланом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2002.

7. Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии. СПб., 1998. 114 с.

8. Burr J.M. Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001 // Ophthalmic Epidemiol. 2007. 14. 3–8.

9. Coussens L.M., Tinkle C.L., Hanahan D., Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis // Cell. 2000. 103. (3). 481–490.

10. Giraud E., Inoue M., Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis // J. Clin. Invest. 2004. 114. (5). 623–633.

11. Lane A.M., Egan K.M., Yang J. et al. An evaluation of tumor vascularity as a prognostic indicator in uveal melanoma // Melanoma Res. 1997. 7. (3). 237–242.

12. Richtig E., Langmann G, Müllner K, Smolle J. Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi // Ophthalmologica. 2003. 218. (2). 111–114.

13. Shields C.L., Eagle R.C., Ip M.S. et al. Two discrete uveal melanomas in a child with ocular melanocytosis // Retina. 2006. 26. (6). 684–687.

CONTENT OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN THE LACRIMAL AND INTRAOCULAR LIQUIDS IN CHOROIDAL MELANOMA

Mariya Aleksandrovna CHERNYAVSKAYA¹, Anantoliy Vasil'evich EFREMOV², Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH¹, Mariya Gennad'evna PUSTOVETOVA²

¹ *Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» n.a. acad. S.N. Fyodorov of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch
630096, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
6300091, Novosibirsk, Krasniy av., 52*

The concentrations of matrix metalloproteinase-9 in the lacrimal and intraocular liquids in patients with choroidal melanoma have been investigated. The significant association between matrix metalloproteinase-9 concentrations in the lacrimal and intraocular liquids has been revealed. It has been shown that the development and growth of choroidal melanoma are associated with the increase in concentrations of matrix metalloproteinase-9 in the lacrimal and intraocular liquids in affected eye as well as in paired «healthy» eye. That indicates the pronounced proliferative processes at the local level.

Key words: choroidal melanoma, matrix metalloproteinase-9, proliferative processes, tear fluid, intraocular fluid.

*Chernyavskaya M.A. – postgraduate student of pathophysiological department, ophthalmologist,
e-mail: mach.mntk@gmail.com*

*Efremov A.V. – honored scientist of the RF, corresponding member, professor, head of the department
of pathophysiology, e-mail: eav48@yandex.ru*

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

*Pustovetova M.G. – doctor of medical sciences, professor, head of central scientific research laboratory,
e-mail: patophysiol@mail.ru*

СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА

Светлана Ивановна КИРИЛИНА, Вадим Сергеевич СИРОТА,
Елена Юрьевна ИВАНОВА, Виталий Викторович ПАВЛОВ,
Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО, Владислав Сергеевич БАИТОВ

ФБГУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Пациенты с дегенеративными заболеваниями суставов длительное время принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Клинико-лабораторные, эндоскопические, морфологические, бактериологические данные указывают на наличие у них хронической кишечной недостаточности (ХКН). Актуальной остается проблема скрининга ХКН на фоне приема НПВП у пациентов с кокс- и гонартрозами при ортопедических операциях высокой степени риска. Проведено исследование содержания фекального кальпротектина (ФК) и рН в образцах стула у 160 больных с кокс- и гонартрозами с ХКН. Проанализировав динамику показателей ФК и рН кала и клинико-биохимические, эндоскопические, морфологические, бактериологические параллели, можно констатировать, что увеличение этих показателей свидетельствует о выраженных изменениях в желудочно-кишечном тракте. Обнаружена прямая корреляционная связь между концентрацией ФК ($r_s = 0,632, p = 0,001$) и рН кала ($r_s = 0,598, p = 0,001$). Данный факт позволяет использовать и применять рН кала как скрининговый метод выявления НПВП-индуцированной ХКН.

Ключевые слова: скрининг, фекальный кальпротектин, кишечная недостаточность, протезирование коленного и тазобедренного суставов.

Приоритетной задачей врачебной практики является эффективный контроль боли – наиболее неприятного проявления многих заболеваний и патологических состояний, именно это ощущение в большей степени определяет тяжесть страдания, функциональные нарушения и снижение социальной активности пациентов, ухудшает качество жизни, сокращает ее продолжительность [1, 5]. Одними из наиболее важных инструментов борьбы с острой или хронической болью являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 5–7]. Уникальное сочетание анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активности, удобство использования и доступность определили исключительную популярность этих лекарств. Особую позицию НПВП занимают при лечении заболеваний суставов (кокс- и гонартрозов, ревматоидно-

го артрита, анкилозирующего спондилоартрита, дорсалгии и др.), выступая при этой патологии в роли основного средства для симптоматической терапии [1, 5, 6]. С момента появления первых синтетических НПВП в конце XIX в. и до сегодняшних дней важнейшей проблемой, ограничивающей их применение, считается риск развития патологии пищеварительной системы. На фоне приема НПВП могут возникать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, возникают тяжелые НПВП-ассоциированные гастроэнтероколонопатии, осложняющиеся язвами и желудочно-кишечными кровотечениями [1, 4, 8].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о многогранности патогенеза НПВП-гастроэнтероколонопатий. При этом значимы такие факторы, как

Кирилина С.И. – д.м.н., e-mail: ksi-klm@ngs.ru

Сирота В.С. – врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: drug_yxa@ngs.ru

Иванова Е.Ю. – врач-анестезиолог-ревматолог

Павлов В.В. – д.м.н., зав.отделением, врач-травматолог-ортопед

Прохоренко В.М. – д.м.н., проф.

Байтов В.С. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндопротезирования, e-mail: VBaitov@1.st.ru

состояние энтерогепатической рециркуляции, проницаемость эпителиального кишечного барьера, нейтрофильная инфильтрация и бактериальная транслокация [1, 6]. При длительном приеме НПВП гастропатии манифестируют в 99 % случаев, у 60–70 % больных развивается бессимптомная энтеропатия, которая сопровождается кровопотерей и потерей белка, что может привести к развитию железодефицитной анемии, гипопроотеинемии, гипоальбуминемии [2, 4]. НПВП-индуцированные гастроэнтероколонопатии, с точки зрения эпидемиологии и своих последствий, представляют клинически значимый патологический процесс. Понимание серьезности данной проблемы требует, с одной стороны, контроля за возникновением и течением патологического процесса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на фоне приема НПВП, с другой – позволяет проводить мероприятия по целенаправленной и патогенетически обоснованной профилактике НПВП-индуцированной гастроэнтероколонопатии [2, 4]. Поэтому вопросы скрининга, диагностики, профилактики и лечения нарушений со стороны ЖКТ при приеме НПВП обозначены очень остро во врачебной практике. Актуальны эти вопросы у пациентов с заболеваниями суставов, которым на фоне длительного приема НПВП предстоит хирургическое вмешательство – эндопротезирование суставов [2].

Учитывая клинические, лабораторные, эндоскопические, морфологические данные, в которых оценивалось состояние ЖКТ, принято исследование содержания фекального кальпротектина (ФК) и рН кала у больных с дегенеративными заболеваниями тазобедренных и коленных суставов при эндопротезировании. Кальпротектин – белок, образующийся в процессе жизнедеятельности нейтрофилов. Он обладает бактериостатическим и фунгицидным действием. Увеличение его концентрации косвенным образом указывает на нарушение всасывания в кишке, при нарушении процессов всасываемости и нейтрофильной инфильтрации в тонкой кишке оно возрастает в 5–40 раз [3, 9]. Повышение содержания кальпротектина может быть определено также в синовиальной жидкости, плазме крови, моче. В образцах стула кальпротектина в 6 раз больше, чем в плазме крови. Увеличение концентрации ФК – это результат усиленной миграции нейтрофилов через слизистую оболочку кишки [3].

Цель исследования – установить диагностическую значимость содержания ФК и рН кала как метода скрининга НПВП-индуцированной ХКН у пациентов с заболеваниями тазобедренных и коленных суставов при эндопротезировании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группы исследования вошли 160 пациентов старше шестидесяти лет с дегенеративными поражениями тазобедренных и коленных суставов, с ХКН на фоне длительного приема НПВП. При оценке совокупности клинических признаков, данных эндоскопических, микробиологических, биохимических и фоноэнтерографических исследований, демонстрирующих патологическое состояние ЖКТ в виде ХКН (диспепсия, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, эрозивные и атрофические гастродуодениты, колонопатии, дисбиоз, гипоальбуминемия, анемия, возраст старше 70 лет), выделены структурно-однородные ряды, пригодные для изучения возможности скрининга при НПВП-индуцированных гастроэнтероколонопатиях. Всем пациентам выполнено эндопротезирование суставов, проведена противовоспалительная терапия, применено раннее энтеральное питание (РЭП), в образцах стула до и после операции определяли содержание ФК с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Human Calprotectin ELISA kit (Nucult biotech, Нидерланды) и рН. У 80 человек НПВП перед выполнением эндопротезирования суставов отменяли.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), корреляционный анализ. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренных и коленных суставов выявлено, что все они (100 %) принимали НПВП различных классов, а 88 (55 %) – несколько препаратов из фармакологического класса НПВП. Длительность приема варьировала от 2 до 17 лет. Диспепсические расстройства регистрировались в 65 % случаев, при этом кишечная аритмия была у 70 % обследованных пациентов. Отменить НПВП удалось у 85 пациентов до операции за 40 ± 15 дней.

В ходе исследования нам было необходимо найти простой маркер, свидетельствующий о функциональных гастроинтестинальных расстройствах на фоне приема НПВП, результаты которого легко бы интерпретировались и были потенциально высоко востребованы, при этом мы должны были исключить воспалительные заболевания кишечника.

Поэтому пациентам на этапах подготовки к хирургическому лечению проводили эндоскопические исследования. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполнена всем пациентам в сроки от 10 до 48 дней перед поступлением в стационар. В эндоскопической картине при ФГДС у 116 обследованных пациентов (72,8 %) зарегистрированы явления атрофической гастродуоденопатии. В 108 (67,5 %) случаях состояние слизистой оболочки оценено как геморрагическая гастродуоденопатия на фоне очаговой атрофии, отмечено уменьшение ее складчатости. Различные виды эрозий слизистой оболочки установлены у 99 (62 %) больных. У 19 (12,2 %) пациентов имелись рубцово-язвенные деформации луковицы 12-перстной кишки. Многократно регистрировались сочетанные патоморфологические изменения. Заключений после ФГДС типа «патологии нет» не было.

Эндоскопические исследования толстой кишки проведены у 65 пациентов. Основанием для выполнения тотальной фиброколоноскопии была выраженная кишечная аритмия и исключение воспалительных заболеваний кишечника. Выполненной считалась и учитывалась только тотальная фиброколоноскопия. Бледность и атрофия слизистой оболочки зарегистрированы у 59 (91,5 %) обследованных, а у 48 (74 %) больных была снижена или плохо выражена складчатость, отмечены единичные дивертикулы, но без признаков дивертикулита. В 55 (85 %) случаях при осмотре терминального отдела подвздошной кишки отмечены эрозии разной степени выраженности и распространенности. В заключениях врача-эндоскописта у 48 (74 %) пациентов констатировано наличие эрозивных колитов, у 37 (57 %) – атрофические колиты. Заключение после обследования об отсутствии патологии не было.

Морфологические исследования биоптатов терминального отдела тонкой кишки подтверждали эндоскопическую картину состояния слизистой оболочки и соответствие клинического статуса морфологическим эквивалентам состояния кишечника. В структурах слизистой оболочки тонкой кишки наблюдались существенные изменения. Так, закономерно наблюдалась ее атрофия, десквамация эпителия и замещение цилиндрического эпителия на плоский с исчезновением микроворсинок. В собственно слизистой оболочке тонкой кишки прослеживались фиброз, лимфостаз и застойное кровообращение. Кроме того, в слизистой оболочке и в уплощенных ворсинках наблюдалась воспалительная инфильтрация. Наряду с этими изменениями в слизистой оболочке

тонкой кишки присутствовали и морфологически сохранные структуры.

В подгруппе больных ($n = 80$), которым отменены препараты НПВП, до операции содержание ФК составило $129,6 \pm 5,3$ мкг/г, рН кала $3,5 \pm 0,2$. После выполнения эндопротезирования суставов, проведения противоязвенной терапии и применения РЭП концентрация ФК у этих пациентов существенно уменьшилась ($45,2 \pm 6,4$ мкг/г, $p < 0,05$), а рН увеличился ($5,8 \pm 0,7$, $p < 0,05$). В подгруппе больных ($n = 80$), где прием НПВП в силу объективных и субъективных причин отменен не был, содержание ФК оставалось высоким ($130,2 \pm 6,1$ мкг/г, до операции – $129,8 \pm 5,33$ мкг/г), а рН кала – низким ($3,3 \pm 0,2$, до операции – $3,4 \pm 0,3$). Отсутствие положительной динамики исследованных показателей у пациентов второй подгруппы свидетельствует о выраженности изменений в кишке на фоне продолженного приема НПВП.

При проведении корреляционного анализа у пациентов второй подгруппы обнаружена корреляционная связь средней силы между концентрацией ФК и величиной рН кала ($r = 0,598$, $p = 0,001$). Данный факт позволяет нам использовать и применять анализ содержания ФК и рН кала как скрининговый метод при выявлении ХКН, индуцированной приемом НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При кишечной недостаточности, индуцированной приемом НПВП, прослеживается тенденция увеличения содержания ФК и снижения величины рН кала с корреляционной связью средней силы между показателями. Определение концентрации ФК и рН кала можно использовать как скрининговый метод при выявлении ХКН у больных с дегенеративными заболеваниями тазобедренных и коленных суставов на фоне приема НПВП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? // РМЖ. 2013. (26). 1260–1267.
2. Кирилина С.И. Хроническая кишечная недостаточность как самостоятельный фактор риска хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и крупных суставов // Хирургия позвоночника. 2009. (3). 71–74.
3. Матюхин А.А., Никитин А.В. Неинвазивная оценка активности заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Вестник новых медицинских технологий. 2013. (1).

<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.html>

4. Парфенов А.И. Диагностика и лечение энтеропатий // РМЖ. 2013. (13). 731–737.

5. Туровская Е.Ф., Филатова Е.Г., Алексеева Л.И. Дисфункциональные механизмы хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом // Лечение заболеваний нервной системы. 2013. (1). 21–28.

6. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later // Minerva Med. 2010. 101. (4). 285–293.

7. Hermansson M., Ekedahl A., Ranstam J., Zilling Th. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974–2002 // BMC Gastroenterol. 2009. 9. ID 25.

8. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // Lancet. 2010. 376. 173–179.

9. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. Faecal calprotectin in differentiating between functional and organic bowel diseases // Arab. J. Gastroenterol. 2010. 11. 70–73.

SCREENING METHOD OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG INDUCED INTESTINAL FAILURE IDENTIFICATION IN PATIENTS AT HIGH RISK ORTHOPEDIC OPERATIONS

**Svetlana Ivanovna KIRILINA, Vadim Sergeevich SIROTA,
Elena Yur'evna IVANOVA, Vitaliy Viktorovich PAVLOV,
Valery Mikha'lovich PROKHORENKO, Vladislav Sergeevich BAITOV**

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. L.Tsivyana
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

Patients with degenerative joint disease take non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time. Clinical laboratory, endoscopic, morphological, bacteriological data indicate the presence of chronic intestinal failure (CIF). The problem of CIF screening of patients with cox and gonarthrosis on the background of NSAIDs intake at high risk orthopedic surgery remains actual. The content of fecal calprotectin (FC) and pH of intestinal samples from 160 patients with cox and gonarthrosis with CIF have been investigated. After analyzing the dynamics of the FC and the pH of feces and clinical and biochemical, endoscopic, morphological, bacteriological parallel, it can be stated that the increase in these indicators testifies to the pronounced changes in the gastrointestinal tract. The direct correlation between the concentration of FC ($r_s = 0.632$, $p = 0.001$) and pH of feces ($r_s = 0.598$, $p = 0.001$) was revealed. This statistical fact allows using and applying pH feces as the screening method to identify NSAID-induced CIF.

Key words: screening, fecal calprotectin, intestinal failure, prosthetic knee and hip joints.

Kirilina S.I. – doctor of medical sciences, e-mail: ksi-klm@ngs.ru

Sirota V.S. – anesthesiologist-resuscitator, e-mail: drug_yxa@ngs.ru

Ivanova E.Yu. – anesthesiologist – resuscitator

Pavlov V.V. – doctor of medical sciences, head of department, traumatologist orthopedist

Prokhorenko V.M. – doctor of medical sciences, professor

Baitov V.S. – senior researcher of department for endoprosthesis replacement, e-mail: VBaitov@1:st.ru

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПИСЧЕГО СПАЗМА

Ольга Александровна ШАВЛОВСКАЯ

*НИО неврологии НИЦ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*

Одним из путей понимания механизмов формирования мышечной дистонии кисти является изучение функционального вклада основных уровней афферентных систем: 1) рецепторов разных модальностей: от проприорецепторов мышц, вовлеченных в дистонический процесс, до различных сегментарных уровней спинного мозга, поскольку именно в спинном мозге формируются первичные паттерны афферентной организации, запуска непроизвольного движения и его контроля; 2) подкорковых супрасегментарных структур, осуществляющих интеграцию многих непроизвольных автоматических движений и контролирующих возбудимость мышечных веретен, гамма-моторную иннервацию и гамма-альфа-нейронное сопряжение; 3) интегральных неспецифических систем мозга и полушарных структур, где осуществляется завершающий этап афферентного синтеза и создаются условия программы волевых движений и целостного поведения; 4) процессов подготовки и реализации планируемого действия на основании анализа стереотипа движения пальцев кисти.

Ключевые слова: писчий спазм, фокальная дистония кисти, дистония специфического вида действия.

Термин «писчий спазм» (ПС) используется для описания неврологического синдрома, характеризующегося своеобразным избирательным расстройством моторики руки, из-за которого письмо сильно затрудняется или становится невозможным, при этом выполнение других тонких движений кистью и пальцами часто также бывает затруднено. По характеру проявлений двигательных феноменов ПС относится рядом зарубежных и отечественных неврологов к фокальной форме дистонии мышц кисти [8, 9]. На сегодня, согласно специалистам Movement Disorder's Society (2013), ПС – это дистония специфического вида действия (task specific focal dystonia), при которой нарушается строго определенный вид движения при выполнении конкретного моторного задания [11].

Чем сложнее действие, тем позже оно сформировалось на этапах эволюции, тем менее устойчивы его механизмы и тем выше вероятность нарушения его выполнения при несостоятельности каких-либо звеньев, принимающих участие в его реализации. Освоение навыка письма начинается тогда, когда формирование всех уровней (руброспинального, таламопаллидарного, стриарного, пирамидного, коркового) в основном закончено. Первые пробы письма выполняются ребенком крупно, по-печатному, по линейкам. Позднее происходит выработка фоновых автоматизмов, правильное распределение нажимов, слитности

написания слов, скоропись [3]. Письмо больных ПС осуществляется подобно акту письма у младших школьников: медленно, крупными буквами. На основании анализа почерков больных ПС (до развития заболевания, в дебюте писчего спазма, в процессе его прогрессирования и после проведенного курса комплексной терапии) сделан вывод, что с дебютом ПС происходит угасание ранее приобретенных, сохраняемых пожизненно навыков письма (автоматизмов) и скорописи [8].

Участие в патогенезе ПС специфической системы «рука – глаз» базируется на основании феномена «симптома перемещения Барре», который представляет собой непроизвольное перемещение правой руки при закрытых глазах и расслабленных руках, расположенных на столе ладонями книзу. Предполагается, что при ПС перцептивный образ височной половины поля зрения не дополняется репродуктивным образом носовой половины поля зрения другого глаза и не может дать третьего – слитного – образа, истинно отражающего носовые половины полей зрения. Кинестетический образ руки при монокулярном зрении совпадает с перцептивным и не совпадает с репродуктивным образом. Расхождение зрительного и проприоцептивного образов может нарушать «кинестетическую мелодию» письма. На основании анализа этого феномена сделан вывод о вероятной неполноценности бинокулярных нейронов в коре головного мозга, т. е. о «моно-

кулярности зрения» у больных ПС. Возможно, именно поэтому пациенты нередко используют при письме прием Бургиньона – письмо на передвигающейся бумаге без перемещения кисти. В этом случае зрительная информация поступает только в одно полушарие головного мозга, что ведет к ущербу смыслового характера письма. Таким образом, возможная дисфункция зрительного анализатора ведет к поломке функциональной системы, осуществляющей акт письма [4]. Подтверждением вышесказанного может быть тот факт, что после идеомоторной симуляции с закрытыми глазами и при бимануальной имитации письма больные ПС пишут легче [9].

Некоторые авторы рассматривают дистонию как «сенсорное» заболевание [33, 37]. В экспериментах на животных отмечено, что повторные движения в конечности могут вызвать схожие с дистонией двигательные расстройства, которые, в свою очередь, связывают с расширением соматомоторной восприимчивости полей нейронов в первичной моторной коре. Такое расширение соматосенсорных полей обнаруживается и в таламических нейронах больных дистонией. Предполагается, что страдание сенсорной системы может быть первичной патологией. Влияние измененного «сенсорного ввода» при некоторых формах фокальной дистонии демонстрируется корректирующими жестами (*geste antagoniste, sensory tricks*), благодаря которым можно воздействовать на проявления дистонии и «контролировать» позу тела, возвращая его в нормальное положение. Редукция «сенсорного ввода» от поврежденной конечности иногда уменьшает проявления дистонии.

R. Kaji и соавт. [38] описали пациентов, у которых местная анестезия крупных афферентных волокон предплечья (на большем протяжении, чем растягивалась мышца) привела к заметному улучшению симптомов ПС (особенно вызванного вибрацией). Ослабление проявлений дистонии авторы интерпретировали как влияние относительно сохранной «кожной афферентации» (в норме уменьшающей пресинаптическую фазу реципрокного торможения) на возбудимость связей между мышцами предплечья. Гиперактивность мышечных веретен вследствие избыточного фузимоторного заряда, возможно, играет важную роль в патогенезе дистонии, вызванной вибрацией. Вероятно, что патологический «ввод» от мышечных веретен имеет значение в момент инициации движения и может спровоцировать патологические дистонические сокращения. «Сенсорный ввод» может изменить уровень фузимоторного проведения и им частично объясняется феномен корректирующих жестов.

Сенсорные феномены иногда могут предшествовать развитию дистонии. Так, J. Ghika и соавт. [31] выделяют следующие сенсорные симптомы при ПС: боль, ограниченная местом поражения; дискомфорт, извращенное, фантомное кинестетическое или постуральное ощущение при отсутствии объективного раздражения. Возможно, что при ПС имеет место элементарный сенсорный дефицит. Хотя считается маловероятным, что патологический «сенсорный ввод» может индуцировать развитие дистонии.

На основании проведенных исследований моторного планирования путем письменного тестирования больных ПС А. Суга и соавт. заключили, что активность в дополнительной моторной и в контралатеральной премоторной зонах во время письма выше нормы соответственно на 35 и 40 %, в то время как вне письма не отличается от таковой [26]. Таким образом, при ПС во время подготовки к движению активность дополнительной моторной зоны не отличается от нормы, а при выполнении движений эта зона становится сверхактивной вследствие гиперактивности контралатеральной моторной коры и возвращается к норме при подготовке к движению. Аналогичные результаты отмечены при исследовании программирования и инициации писчих движений. Получены данные о том, что время предподготовки к письму при ПС не отличается от таковой у здоровых испытуемых. На основании типа моторного задания и механизма инициации движения (извне или самоиницируемое) определено, что писчая дисфункция заключается в моторном планировании и, в большей степени, страдает механизм внутреннего программирования. Нарушения процесса подготовки в реализации планируемого действия у больных ПС были подтверждены при использовании системы трехмерного видеоанализа движения, основанием для данного вывода стали изменения (улучшения) моторного паттерна при выполнении задания после 5-секундной идеомоторной симуляции [9]. Результаты других исследований подтверждают имеющийся дефицит интракортикального торможения и отклонения в процессах подготовки к выполнению двигательного акта [6]. При симуляции движений (*mental simulation of hand movements*) обнаружено, что кортикоспинальная и сегментарная возбудимость в момент реально совершаемого и представляемого движения (например, отведение большого пальца) имеет одинаковую степень пространственного и временного разрешения [63, 68].

По данным результатов исследования мозгового метаболизма методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), проведенной у праворуких больных ПС в момент письма,

А.О. Ceballos-Baumann и соавт. получили специфические для ПС данные [21], заключающиеся в следующем. Повышение функциональной активности в латеральной премоторной коре (на 40 % выше нормы), теменно-затылочной, теменной (первичная сенсорная зона, поле 40) зоне контралатерального полушария. Увеличение функциональной активности в дополнительной премоторной зоне (на 35 % выше нормы), нижней премоторно-островковой коре, верхней передней теменной, теменной (поле 40/7), чреве мозжечка, ростральной дополнительной моторной коре (поле 6), дорсальной префронтальной зоне, передней поясной зоне ипсилатерального полушария. Ослабление функциональной активности первичной моторной коры прецентральной извилины – область контроля за движением руки (на 30 % ниже нормы), передней поясной зоне, передней теменной зоне (поле 7/5), таламусе, каудальной дополнительной моторной зоне (на 50 % ниже нормы), средней префронтальной зоне, фронтальных ассоциированных полей контралатерального полушария. Уменьшение регионального церебрального кровотока в дорсальной дополнительной моторной коре. В норме происходит билатеральная активация функций моторных полей, за исключением контралатеральной сенсомоторной коры. ПЭТ-картина во время произвольных движений у больных идиопатической торсионной дистонией несколько отличается от таковой при ПС: повышение функциональной активности в ростральной премоторной зоне, префронтальной коре, фронтальных дополнительных полях, стриатуме; снижение – в первичной моторной коре, каудальной дополнительной моторной зоне, сенсомоторной коре.

Исследования метаболизма глюкозы методом ПЭТ и метаболизма аминокислот методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии во время мышечной активности выявили гиперактивность полосатого тела, фронтальной ассоциированной и премоторной коры; снижение активности в области паллидоталамических проекций [13, 47]. На основании этих данных высказано предположение о вторичном происхождении кортикальной гиперактивности – за счет дефицита тормозных паллидоталамических проекций – с последующей гиперактивацией таламокортикальных связей при ПС [22, 71].

Методами нейровизуализации выявлены патологические очаги в области контралатерального бледного шара, скорлупы и таламуса при вторичной (симптоматической) гемидистонии. В 30 % случаев «поражается» субталамическая область. S. Schneider [61] обнаружил морфологические изменения у больных со спастическим

тортиколлисом в виде увеличенного метаболизма глюкозы в чечевицеобразном ядре. Достоверное усиление метаболизма фтордезоксиглюкозы в чечевицеобразном ядре, мозжечке и дополнительной моторной зоне выявлено как у больных с первичной дистонией, так и у асимптомных носителей гена *DYT1*. На основании данных магнитно-резонансной спектроскопии высказано предположение об отсутствии нейродегенеративной основы при первичной фокальной дистонии кисти. Данное заключение сделано на основе анализа степени накопления нейрональных маркеров (N-ацетиласпартата, креатина/фосфокреатина, холинсодержащих соединений, лактата) и их соотношений в подкорковых образованиях, в частности, в чечевицеобразном ядре [13, 48].

С помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) установлено, что при ПС имеются дефицит интракортикального торможения, отклонения в процессах подготовки к выполнению двигательного акта, а именно избыток фасилитации и увеличение площади компонента вызванного моторного потенциала (ВМП) на пораженной стороне, недостаток торможения, укорочение длительности коркового латентного периода [62]. Эти отклонения коррелируют со степенью неврологического дефекта по дистоническим шкалам Tsui. При исследовании возбудимости коркового моторного поля и топографии коркового представительства мышц руки методами ТМС и ВМП отмечено увеличение коркового представительства отдельных мышц, участвующих в дистонических движениях, снижение порога их возбудимости при нормальной возбудимости кортикоспинальных путей, повышение амплитуды и расширение зоны моторного потенциала на пораженной стороне. Корковое представительство *m. flexor carpi radialis* «пораженной» руки шире, чем «здоровой». Таким образом, при ПС на пораженной руке увеличивается корковая моторная возбудимость, которая может быть связана с избыточной мышечной активностью при дистонии. Стимуляция мышц надпороговыми электрическими стимулами в момент мышечного сокращения вызывает укорочение латентного периода, что свидетельствует о нарушении механизмов внутриклеточного ингибирования моторных областей коры и дефиците нисходящих тормозных влияний, способствующих избыточной активации мышц. Такие нарушения в моторной программе могут быть следствием поступления ошибочной информации в моторную и премоторную зоны из базальных ганглиев и таламуса [62, 67].

Изменение афферентного притока от периферического рецепторного аппарата может играть

существенную роль в нарушении как сегментарных механизмов контроля мышечного тонуса, так и функционирования центральных механизмов афферентных систем. По данным соматосенсорных вызванных потенциалов, при ПС амплитуда компонента P20/N30 снижена, что отражает гипоактивность дополнительной моторной зоны, последовательность ослабления моторного пути кора – подкорковые ганглии – кора. При механической стимуляции амплитуда снижена только на пораженной стороне, при электрической – с обеих сторон. Таким образом, при клинически унилатеральном ПС имеется двусторонняя заинтересованность в развитии «зеркального дистонического процесса». Соотношения спинальных, субкортикальных, корковых вызванных потенциалов достоверно выше при ПС по сравнению с нормой [13, 36, 66].

В качестве основного клинико-физиологического проявления дистонии выступает нарушение паттерна активации мышц. Избыточное сокращение агонистов, участвующих в двигательном акте, одновременное сокращение мышц-антагонистов, нарушение быстрого «включения» отдельных групп мышц при выполнении сложных двигательных актов (письмо) возникают как при произвольных, так и при непроизвольных движениях. Нейрофизиологической основой нарушенного мышечного сокращения являются понижение порогов рефлексов на растяжение и недостаточная эффективность реципрокного торможения ствольных и спинальных мотонейронов [23, 24].

М. Naumann и соавт. [45] при исследовании у больных с идиопатической фокальной дистонией (спастическая кривошея, ПС) длинно-латентных рефлексов (LLR) выявили отсутствие или угнетение позднего ответа (LLR 2), на основании чего заключили, что имеет место поражение сенсорных афферентных или моторных эфферентных путей. Растрормаживание дополнительной моторной зоны, оказывающей тормозное влияние на афференты и уровень возбудимости корковых мотонейронов, также ведет к изменению LLR 2. Расширение площади или увеличение амплитуды раннего ответа (LLR 1) вызывают частичную рефрактерность в мотонейронах и редуцирует LLR 2. Вышеуказанные особенности в большей степени выражены при ПС. Изменения LLR 2 под воздействием инъекций ботулинического токсина А подтверждают тот факт, что моторный паттерн при дистонии может модифицироваться под влиянием «периферического ввода» [45].

По данным исследования Н-рефлекса у больных ПС отмечено ослабление ранней и поздней фаз реципрокного торможения, которое более

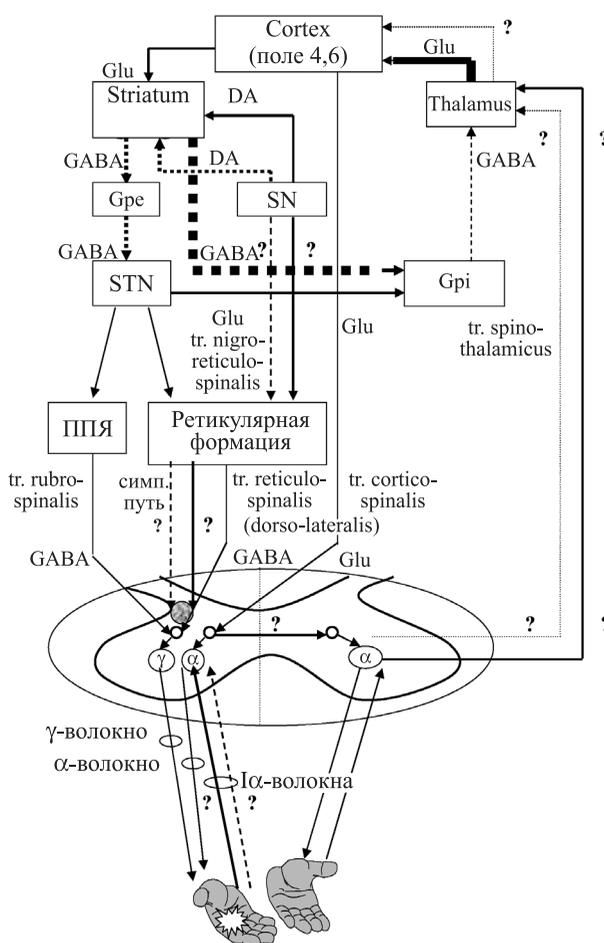


Рис. 1. Схема патогенеза писчего спазма. Cortex – кора головного мозга, DA – дофамин, GABA – гамма-аминомасляная кислота, Glu – глутамат, GPe – наружный сегмент бледного шара, Gpi – внутренний сегмент бледного шара, SN – черная субстанция, STN – субталамическое ядро, Striatum – полосатое тело, Thalamus – таламус, РППЯ – ретикулярная формация; ® – возбуждающие влияния, ----> – тормозные влияния [8]

выражено при «комплексной» (ранее «дистонической»), нежели при «простой» форме ПС [32, 72]. Таким образом, одним из возможных механизмов при дистонии является нарушение нисходящего контроля над активностью спинальных интернейронов, запускающих одну или обе фазы реципрокного торможения. Такие изменения обнаружены как на «больной», так и на «здоровой» руке.

Проведенное оригинальное исследование (1995–2002) позволило внести некоторые уточнения в предложенные ранее схемы патогенеза дистонии (рис. 1) [13, 39], которые являются общими для всех форм фокальных дистоний. В них отдельно не выделяется ПС, отражены только центральные взаимоотношения «кора – базальные

ганглии – таламус – кора» и лишь отчасти проиллюстрированы взаимоотношения «кора – базальные ганглии – таламус – спинной мозг – периферический аппарат (нервы, мышцы) – спинной мозг – таламус – кора».

Исследования, проведенные в последнее десятилетие, позволяют расширить представления о фокальной дистонии кисти, в частности о ПС. Согласно D. Weise и соавт. [69], при фокальной дистонии кисти (ФДК) имеется патологическая пластичность ассоциативной моторной коры (*abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp*). Существуют данные, что дисфункция базальных ганглиев является необходимым условием формирования писчего спазма [51], будучи результатом недостаточного торможения от коркового уровня с последующим угнетением тормозных рефлексов на уровне ствола мозга и спинного мозга [50]. A. Quartarone и соавт. [54] утверждают, что первичная причина дистонии – это патологический паттерн ГАМК-активации в паллидоталамических проекциях, а сенсорный ввод от «пораженной» кисти лишь запускает дистонические симптомы при ПС.

Согласно K. Rosenkranz и соавт. [57], ФДК представляет собой «недостаточную» ответную реакцию мозга на повторные стереотипные, требующие сосредоточения внимания движения кисти. Однако не все пациенты имеют в своем анамнезе указания на чрезмерную (избыточную) нагрузку на кисть, например, пациенты с дистонией музыкантов по несколько часов в день репетируют (совершая стереотипные движения) на музыкальном инструменте, тогда как пациенты с ПС имеют среднюю или минимальную степень нагрузки. С целью уточнения паттерна пространственной организации сенсомоторной моторной коры методом ТМС сравнивали группы больных дистонией (музыканты, $n = 7$; ПС, $n = 6$) и здоровых испытуемых (музыканты без дистонии, $n = 8$; немусыканты, $n = 8$). Оценивали влияние локальной вибрации мышц кисти в момент воспроизведения сенсорного входа, пока возбудимость кортикоспинальных выходов от мышц, подвергшихся вибрации, распространяется на другие мышцы кисти. У здоровых немусыкантов вибрация вызвала увеличение амплитуды ВМП и укорочение периода коротколатентного интракорткального торможения в мышцах кисти, подвергшихся вибрации, и противоположный эффект от мышц, не подвергшихся вибрации. Патологический паттерн сенсомоторного взаимодействия выявлен в обеих группах с дистонией. Вибрация имеет незначительное влияние на корковую возбудимость при ПС и выраженную редукцию периода коротколатентного интракор-

тикального торможения во всех мышцах кисти независимо от пространственной организации у пациентов с дистонией музыкантов. У здоровых музыкантов выявлены изменения в корковой пространственной организации, свойственные и здоровым немусыкантам, и пациентам с дистонией музыкантов. У здоровых музыкантов музыкальная практика (моторное повторение) ведет к полезным изменениям в организации моторной коры, но у пациентов с дистонией музыкантов – напротив, к ухудшению их состояния. Таким образом, авторы заключили, что сенсорный вход не оказывает никакого влияния на моторный выход при ПС, поддерживает сенсорную информацию от кисти и играет несущественную роль в провокации патологических изменений при ПС, но не при дистонии музыкантов.

Применение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) дает возможность ученым и клиницистам дать оценку нейрональным механизмам, лежащим в основе патогенеза ФДК, двигательных расстройств с нарушением позы и паттерна сокращения мышц при выполнении специфического действия рукой [35]. Согласно этой гипотезе, фокальная дистония кисти является результатом реорганизации корковых полей, которая приводит к изменениям в топографии и ответным реакциям от соматосенсорных и моторных полей головного мозга. На основании неинвазивной стимуляции этих областей у больных ФДК предполагается наличие редукции торможения между конкурирующими сенсорными и моторными проекциями. Эти данные легли в основу формирования парадигмы переобучения, под воздействием которой у больных ФДК происходит восстановление представленности сенсорных зон перекрытия и взаимодействия между областями мозга. Только тесное сотрудничество неврологов, лечащих больных ФДК, и исследователей, дающих оценку изменений при нейровизуализации, может дать ответ на вопрос о специфичности двигательных расстройств.

Для нормального функционирования нервной системы нужен баланс между процессами возбуждения и торможения. Двигательной системой используются разные формы торможения управлением точностью и плавностью движений. Для кисти это особенно важно, потому что выполнение «независимого» движения каждого пальца требует избирательной и специфической активации мышц в момент двигательной нагрузки в этом пальце при ингибировании мышц, не вовлеченных в выполнение данного действия.

Наиболее значимым в двигательном контроле является взаимодействие между аденозиновыми рецепторами A-2A, локализованными в полоса-

том теле и терминалях афферентных проекций, и дофаминовыми рецепторами D-2, а также между рецепторами A-1 и D-1. Нейротрансмиттерная организация базальных ганглиев, включая полосатое тело (n. caudatus и putamen), бледное тело (globus pallidus), а также, по современным представлениям, черная субстанция и субталамическое ядро, изучена в настоящее время наиболее детально [10]. Взаимодействие в полосатом теле различных нейротрансмиттерных систем определяет функциональное значение базальных ганглиев и их роль в регуляции двигательных функций. Последние, по современным представлениям, включают планирование двигательных действий, начало и выполнение, автоматическое выполнение уже известных двигательных программ, последовательность движений, двигательные реакции на новые стимулы и двигательное обучение [1]. Некоторые авторы [5] на основании утверждения, что в обеспечении мышечного тонуса и позы «все проприорецепторы тела и лабиринтные рецепторы действуют совместно, образуя одну функциональную рецепторную систему», именуемую «проприорецептивной», выдвинули гипотезу о рассогласовании двух основных афферентных потоков – проприоцептивного и вестибулярного – как патогенетической основы мышечной дистонии. Е. Frasson и соавт. [29] рассматривают особую роль соматосенсорного релаксирования.

Согласно данным М.А. Perez и соавт. [52], выполнение моторных заданий одной рукой ведет к функциональным изменениям в первичной моторной коре М1 как ипсилатерально, так и контралатерально. Нейрональные механизмы, контролируемые кортикоспинальные выходы, полученные от М1 (ипсилатерально), и обеспечивающие расслабление руки в момент выполнения заданий, не ясны. При этом наблюдаются функциональные изменения внутри М1 (ипсилатерально) и отмечаются признаки межполушарного торможения при выполнении, связанные с увеличением моторной активности одной рукой. По данным ВМП, наблюдается сокращение интервала интракортикального торможения в М1 (ипсилатерально) и при распространении сигнала от М1 (ипсилатерально) к М1 (контралатерально) с повышением магнитного стимула от 10, 30 до 70 % при максимальной силе сгибания правого запястья. Авторы считают, что полученные ими данные отражают взаимодействие ГАМК-ергической медиаторной системы с межполушарными глутаматергическими проекциями, между корковыми структурами М1, контролирующими изменения двигательной активности на уровне кортикоспинальных выходов в момент расслабления

и силового воспроизведения в противоположной руке.

Согласно А. Quartarone и соавт. [55], дистонии можно охарактеризовать двумя основными патофизиологическими отклонениями: недостаточность тормозных влияний на многих уровнях сенсомоторной системы и несостоятельность пластичности нейрональных связей в сенсомоторных цепях на стволовом и спинальном уровнях. При сравнении пациентов с идиопатической и психогенной дистониями несостоятельность процесса торможения в корковых моторных структурах (укорочение интервала интракортикального торможения) наблюдается в обеих группах. Однако при проведении парной ассоциативной стимуляции мышц (m. abductor pollicis brevis и m. dorsal interosseus I) методом ТМС отклонения были выявлены только при идиопатической дистонии кисти. При этом пациенты с психогенной дистонией не имели отличий от здоровых испытуемых, что свидетельствует о сохранности у них корковой пластичности.

Т. Elbert и соавт. [28], затем А.Л. McKenzie и соавт. [41] постулировали наличие особой представленности зоны пальцев кисти в соматосенсорной коре, а F. Tecchio и соавт. [65] – в первичных корковых полях. Так, при моторном картировании у больных ПС обнаружено расширение коркового представительства отдельных мышц (m. flexor carpi radialis) пораженной руки в сравнении со здоровой [34].

К. Rosenkranz и соавт. [58], используя метод ТМС, ответили на поставленный в исследовании вопрос: «чистый» сенсорный вход имеет влияние на пространственное распределение сенсорных эффектов в моторных корковых полях области руки (сенсомоторная организация) или видоизменяется под этим влиянием. Сенсомоторная организация тестировалась при нанесении одиночным сигналом коротких (1,5 с) периодов низкоамплитудной вибрации на мышцы кисти и измерением возбудимости моторной коры. В группе здоровых лиц получены усиление ВМП, сокращение короткого и увеличение длительного интракортикального торможения в ответ на вибрацию мышц («гомоторпический» эффект) и противоположные изменения в смежных мышцах («гетероторпический» эффект). При увеличении времени воздействия от 15 до 30 мин изменяется пространственный паттерн сенсомоторного взаимодействия. Так, суммирование влияний и направление зависят от внимания индивида в момент воздействия: если оно сконцентрировано в момент нанесения вибрационного воздействия, то имеется «гомоторпический» эффект со всех мышц. «Гетероторпические» влияния от мышц, не подвергшихся

вибрации, не нарушены. У индивидов, не сконцентрировавших внимание в момент вибрации, отмечены «гетеротопические» влияния от мышц, не подвергшихся вибрации. Авторы заключили, что 15-минутный период воздействия (вибрации) изменяет «чистый» сенсорный ввод и моторный выход, что отражает специфику моторного выхода с мышц, вовлеченных во взаимодействие, и модулируется при концентрации внимания индивидуума.

На основании данных методов нейровизуализации у больных ПС Т. Elbert и соавт. [28], а в дальнейшем L.B. Hinkley и соавт. [35] была выдвинута гипотеза, что ПС есть результат реорганизации корковых полей. Авторы постулировали, что имеются изменения в топографии и ответных реакциях соматосенсорной и моторных полей головного мозга. Стимуляция этих областей является демонстрацией того, что фокальная дистония кисти – следствие несостоятельности процессов торможения в «конкурирующих» сенсорных и моторных полях. Компромиссом в данном вопросе могут выступать изменения в нейроанатомических структурах – плотность белого и объем серого вещества. L.B. Hinkley и соавт. считают, что полученные данные могут стать основой для развития направления «переобучающей двигательной программы» (*retraining paradigm*), сфокусированной на восстановлении (*reversing*) частично перекрывающихся корковых сенсорных полей и взаимодействий между областями головного мозга при фокальной дистонии кисти [35].

A.J. Nelson и соавт. [46], используя метод фМРТ у больных ПС, подтвердили предположение [25], что имеется уменьшение дистанции между представленностью зон 1 и 5 пальцев, а также 2 и 5 пальцев в первичной соматосенсорной коре. Вопрос заключался в том, как трактовать полученные данные: как уменьшение межпальцевого расстояния или как сокращение представленности внутри корковых полей. В поле 3b между пальцами (1, 2 и 3), непосредственно задействованными в акте письма, наблюдалось уменьшение зоны межпальцевого расстояния, функциональное перекрытие и «изменение взаимодействия» пальцев. Так, представленность пальцев (4 и 5), не вовлеченных в акт письма, сохранялись в рамках своей зоны, тогда как в зоне представленности пальцев (1, 2 и 3), в которых имелись симптомы дистонии, перекрывали друг друга. У пациентов с ПС в зоне 3a выявлено существенное уменьшение ответа на сенсорный вход как подтверждение факта сниженного афферентного ввода и модуляции в данной зоне. В заключении авторы постулировали, что «уменьшение» межпальцевого перекрытия 1, 2 и 3 пальцев

может «улучшить реорганизацию» корковых полей при ПС.

Использование системы трехмерного видеоанализа движения при ПС показало нарушение процесса подготовки в реализации планируемого действия [2]. Так, согласно 5 периодам корковой организации и управления движений [7] (преднастройка (за 1–2 с до начала движения); подготовительный (пусковой) период, т. е. латентный период времени двигательного акта; реализация моторной задачи; организация окончательного движения; обратная афферентация), при ПС имеется несостоятельность первого и второго периодов. Результаты исследования подтверждаются данными о дефиците интракортикального торможения и отклонений в процессах подготовки к выполнению двигательного акта. В свою очередь С.М. Stienear [63] и позднее V. Tumas и A.C. Sakamoto [68] показали, что при симуляции движений кортикоспинальная и сегментарная возбудимость в момент реально совершающегося и изображаемого движений (отведение большого пальца) имеет одинаковую степень пространственного и временного разрешений. О нарушении процессов подготовки и реализации планируемого действия при ПС свидетельствуют данные многих авторов [12, 15, 53, 54, 60]. Методом ТМС и ВМП у больных ПС выявлено снижение фасилитации ответов с короткого абдуктора большого пальца (*m. abductor pollicis brevis*) и первой тыльной межкостной мышцы (*m. interosseum dorsales I*), участвующей в отведении указательного пальца, в то время как при исследовании мышцы, отводящей мизинец, никаких отклонений от нормы не обнаружено.

Согласно исследованиям С.М. Bütetfisch и соавт. [19], при ПС имеется дефицит интракортикального торможения, наблюдаются отклонения в процессах подготовки к выполнению двигательного акта. Авторы при проведении методом ТМС парной стимуляции оценивали влияние двух разных моторных заданий на процесс коркового торможения при дистонии кисти и у здоровых испытуемых до и после проведения тренинга. В качестве мышц-мишеней выбрали четвертая тыльная межкостная мышца (*m. interosseum dorsales IV*, *m. 4ID*) и короткий абдуктор большого пальца (*m. abductor pollicis brevis*, *m. APB*). При выполнении неселективного задания (отведение 1-го пальца) в сокращение *m. APB* вовлекались как мышцы-агонисты, так и мышцы-синергисты *m. 4ID*. При выполнении селективного задания (отведение 1-го пальца) сокращение *m. APB* совершалось в условиях произвольного подавления сокращений *m. 4ID*. Авторы заключили, что нарушение процесса торможения

у пациентов с дистонией кисти, выявленное при выполнении селективного задания, определяется недостаточным тормозным влиянием, возникающим при парной стимуляции.

Кроме того, выявленный феномен изменения моторного паттерна после мысленного представления предстоящего движения следует использовать в разработке индивидуальной программы реабилитации больных ПС. Аналогичные изменения получены V. Tumas и соавт. [68], показавших при симуляции движений, что кортикоспинальная и сегментарная возбудимость в момент реально совершающегося и изображаемого движений (абдукция большого пальца руки) имеет одинаковую степень пространственного и временного разрешений. Таким образом, на основании сравнения ряда исследований можно заключить, что большой и указательный пальцы, за счет которых реализуется акт письма, являются наиболее уязвимыми и играют основную роль в генезе ПС.

При проведении исследований больных с ФДК получены следующие отклонения от нормы, свидетельствующие об ином (патологическом) механизме реализации двигательного паттерна в кисти [27]: 1) при ТМС парными импульсами отмечена редукция интракорткального торможения в мышцах кисти; 2) при ТМС определении коркового периода отмечено укорочение коркового латентного периода с мышц кисти; 3) при исследовании мигательного рефлекса выявлен эффект нормального торможения (компонент R2); 4) при исследовании реципрокного торможения (компонент R1) получен патологический компонент R1 с непораженной руки; 5) при тестировании временных параметров соматосенсорной дискриминации отмечено увеличение порогов с обеих кистей; 6) при тестировании пространственных параметров соматосенсорной дискриминации выявлено увеличение порогов с обеих кистей; 7) при оценке феномена торможения, полученного при стимуляции срединного нерва методом ВМП, отмечено угасание торможения ВМП в мышцах кисти. Кроме того, при проведении морфометрических измерений при ФДК установлено [27]: 1) при проведении объемного видеоанализа (*volumetric imaging*) отмечено увеличение области скорлупы; 2) при проведении воксель-морфометрии (*voxel based morphometry*) отмечено билатеральное увеличение плотности серого вещества в первичной сенсомоторной коре; 3) при проведении транскраниальной сонографии выявлены гиперэхогенные патологические участки в лентиккулярных ядрах; 4) при проведении фМРТ (в момент отсутствия дистонии, возникающей при выполнении действия) обнару-

жена гиперактивация первичной сенсомоторной коры и каудальной части дополнительной моторной зоны; 5) при проведении фМРТ (после проявления дистонических движений, вызванных выполнением задания) выявлена гиперактивация первичной сенсомоторной коры и дополнительной моторной зоны, а также премоторной коры внутри поля представленности кисти; 6) при проведении сканирования кровотока методом $H_2^{(15)}O$ -ПЭТ отмечена редукция ответов на вибрацию в первичной сенсомоторной зоне как пораженной, так и непораженной части тела; 7) при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлена билатеральная редукция постсинаптических дофаминовых D2-связанных рецепторов в полосатом теле.

В дополнение к нейрофизиологическим маркерам ФДК рассматриваются биомеханические и анатомо-физиологические особенности строения руки, которые могут быть одним из возможных патогенетических механизмов формирования и поддержания дистонического синдрома в указанной области. Основанием для данного утверждения послужил факт обнаружения у больных «дистонией музыкантов-пианистов» анатомической особенностью в кисти – дополнительного сухожилия, соединяющего между собой сухожилия длинного сгибателя большого пальца и глубокого сгибателя указательного пальца, выявленного J. Rosset-Llobet и соавт. [59]. Авторы ранее проведенных исследований [20, 70] предположили, что наличие ограничений подвижности сустава кисти обусловлено добавочным соединением между сухожилиями и мышцами, увеличивающим нагрузку на одну мышцу и подавляющим активность компенсаторных мышц. J.N. Leijnse и соавт. [40] заключили, что выявленный феномен может привести к нарушению регуляции движений и стать причиной дистонии.

Вопрос о наследственной природе и генетической идентификации ПС пока остается открытым. В работе G. Defazio и соавт. [27] проведен анализ работ ряда авторов, исследовавших наиболее часто встречаемые фенотипы фокальных дистоний: блефароспазм, цервикальная дистония (ЦД), оромандибулярная дистония, ФДК в сопоставлении с наличием у них DYT-мутаций (DYT1, DYT6, DYT7, DYT13) при положительном семейном анамнезе (в больших семьях). Так, указывается на то, что S. Micheli и соавт. [42] наблюдали семьи с фенотипом ФДК у пробанда и членов семьи с фенотипом ФДК и ЦД, при этом каких-либо DYT-аномалий идентифицировано не было. Аналогично этому S.B. Bressman и соавт. [18], наблюдая пробанда с фенотипом ЦД и членов семьи с фенотипами ЦД и ФДК, также исклю-



Рис. 2. Предлагаемые этиопатогенетические факторы развития ПС [9]

чили наличие в семье DYT1-мутации. Напротив, T. Gasser и соавт. [30], наблюдавшие семьи с ФДК как у пробанда, так и у членов семьи, установили семейный случай DYT1-мутации. F. Brancati и соавт. [16], A. Munchau и соавт. [43] и S.O'Riordan и соавт. [49] наблюдали случаи фенотипов блефароспазма, ФДК, оромандибулярной дистонии в семьях пробандов с ЦД, при этом все виды DYT-аномалий (DYT1, DYT6, DYT7, DYT13) были исключены. А вот в исследовании R. Bhideyasiri и соавт. [14] идентифицирована аномалия DYT7 как у пробанда с ФДК, так и у членов семьи с фенотипом ФДК [27]. Аналогичные данные получены другими авторами [17, 44, 56, 64] в проведенных независимо друг от друга генетических исследованиях в разные годы. Таким образом, можно заключить, что ФДК, а именно, ПС, по-прежнему не может быть идентифицирована при помощи исследований генных маркеров DYT-мутаций.

На основании собственного клинического опыта и оригинальных данных нейрофизиологических показателей (1995–2012), анализа результатов ряда исследований была сформулирована схема предлагаемых этиопатогенетических факторов развития ПС (рис. 2) [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по проблеме механизмов формирования мышечной дистонии кисти свидетельствуют, что одним из путей их понимания является

исследование функционального вклада основных уровней афферентных систем: 1) рецепторов различных модальностей: от проприорецепторов мышц, вовлеченных в дистонический процесс, до различных сегментарных уровней спинного мозга, поскольку именно в спинном мозге формируются первичные паттерны афферентной организации, запуска непровольного движения и его контроля; 2) подкорковых супрасегментарных структур, осуществляющих интеграцию многих произвольных автоматических движений и контролирующей возбудимость мышечных веретен, гамма-моторную иннервацию и гамма-альфа-нейронное сопряжение; 3) интегральных неспецифических систем мозга и полушарных структур, где осуществляется завершающий этап афферентного синтеза и создаются условия программы волевых движений и целостного поведения; 4) процессов подготовки и реализации планируемого действия на основании анализа индивидуально выявленных особенностей стереотипа движения пальцев кисти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиссивная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. 104. (8). 77–82.
2. Безруких М.М. Обучение письму. Екатеринбург: Рама Паблишинг, 2009.

3. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М., Медицина, 1966. 349 с.
4. Волкова С.А. К механизму «симптома перемещения» Барре при писчем спазме // Тез. конгр. «Актуальные проблемы медицины». Ставрополь, 1985. 206–208.
5. Нарышкин А.Г., Скоромец Т.А., Второв А.В. и др. Новые подходы к диагностике и лечению экстрапирамидной патологии // Доктор.Ру. 2008. (4). 22–25.
6. Тесленко Е.Л. Функциональная организация координаторных движений глаз и руки в норме и их нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
7. Шавловская О.А. К вопросу о механизмах формирования мышечной дистонии кисти // Физиология человека. 2012. 38. (6). 113–123.
8. Шавловская О.А. Клинико-физиологический анализ писчего спазма: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
9. Шавловская О.А. Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
10. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / Ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин. М., МЕД-пресс-информ, 2002.
11. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update // *Mov. Disord.* 2013. 28. (7). 863–873.
12. Beck S., Richardson S.P., Shamim E.A. et al. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia // *J. Neurosci.* 2008. 28. (41). 10363–10369.
13. Berardelli A., Rothwell J.C., Hallett M. et al. The pathophysiology of primary dystonia // *Brain.* 1998. 121. 101–118.
14. Bhidayasiri R., Jen J.C., Baloh R.W. Three brothers with a very-late-onset writer's cramp // *Mov. Disord.* 2005. 20. 1375–1377.
15. Bonnard M., Galléa C., De Graaf J.D. et al. Cortical control of the thumb-index grip depends of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional resonance imagery study in humans // *Eur. J. Neurosci.* 2007. 25. (3). 872–880.
16. Brancati F., Defazio G., Caputo V. et al. Novel Italian family supports clinical and genetic heterogeneity of primary adult-onset torsion dystonia // *Mov. Disord.* 2002. 17. 392–397.
17. Bressman S.B., Tagliati M., Klein Ch. Genetics of dystonia // *Dystonia: etiology, clinical features and treatment* / Ed. M.F. Brin, C.L. Comella, J. Jankovic. Philadelphia: Lippincott, 2004.
18. Bressman S.B., Warner T.T., Almsy L. et al. Exclusion of the DYT1 locus in familial torticollis // *Ann. Neurol.* 1996. 40. 681–684.
19. Bütefisch C.M., Boroogerdi B., Chen R. et al. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia // *Mov. Disord.* 2005. 20. (5). 545–551.
20. Byl N.N., Nagarajan S.S., Merzenich M.M. et al. Correlation of clinical neuromusculoskeletal and central somatosensory performance: variability in controls and patients with sever and mild focal hand dystonia // *Neurol. Plast.* 2002. 9. (3). 177–203.
21. Ceballos-Baumann A.O., Sheean G., Passingham R.E. et al. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study // *Brain.* 1997. 120. 571–582.
22. Ceballos-Baumann A.O., Passingham R.E., Warner N. et al. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia // *Ann. Neurol.* 1995. 37. 363–372.
23. Chen R.-S., Tsai C.-H., Lu C.-S. Reciprocal inhibition in writer's cramp // *Mov. Disord.* 1995. 10. (5). 556–561.
24. Chen R.S., Wassermann E.M., Canos M. et al. Impairment inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation // *Neurol.* 1997. 49. 1054–1059.
25. Cincotta M., Borgheresi A., Balzini L. et al. Separate ipsilateral and contralateral corticospinal projection in congenital mirror movements: neurophysiological evidence and significance for motor rehabilitation // *Mov. Disord.* 2003. 18. (11). 1294–300.
26. Curra A., Berardelli A., Agostino R. et al. Movement cueing and motor execution in patient with dystonia: a kinematic study // *Mov. Disord.* 2000. 15. (1). 103–112.
27. Defazio G., Berardelli A., Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? // *Brain.* 2007. 130. (5). 1183–1193.
28. Elbert T., Candia V., Altenmüller F. Alternation of digital representation in somatosensory cortex in focal hand dystonia // *Neuroreport.* 1998. 9. 3571–3575.
29. Frasson E., Priori A., Bertolasi L. Somatosensory disinhibition in dystonia // *Mov. Disord.* 2001. 16. 593–594.
30. Gasser T., Bove C.M., Ozelius L.J. et al. Haplotype analysis at the DYT1 locus in Ashkenazi Jewish patients with occupational hand dystonia // *Mov. Disord.* 1996. 11. 163–166.
31. Ghika J., Regli F., Growdon J.H. Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology // *J. Neurol. Sci.* 1993. 116. 142–147.
32. Grünewald R.A., Yoneda Y., Shipman J.M. et al. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? // *Brain.* 1997. 120. (Pt. 12). 2179–2185.
33. Hallett M. Dystonia as a sensory disorder // *Clin. Neurophysiol.* 1999. 110. (Suppl. 1). TS 2.1.
34. Havrankova P., Jech R., Walker N.D. et al. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves

- writer's cramp and enhances cortical activity // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2010. 31. (1). 73–86.
35. *Hinkley L.B., Webster R.L., Byl N.N. et al.* Neuroimaging characteristics of patients with focal hand dystonia // *J. Hand Ther.* 2009. 22. (2). 125–134
36. *Hummel S.M., Arnold S.M., Lucking C.H. et al.* Reductal cortical responses to somatosensory stimulation in patients with writer's cramp: a functional MRY study // *Mov. Disord.* 2000. 15. (Suppl. 3). 155.
37. *Ikeda A., Shibasaki H., Kaji R. et al.* Abnormal sensomotor integration in writer's cramp: study of contingent negative variation // *Mov. Disord.* 1996. 11. 638–639.
38. *Kaji R., Rothwell J.C., Katayama M. et al.* Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp // *Ann. Neurol.* 1995. 38. 155–162.
39. *Lavans J.L., Aminoff M.J.* Dystonia and chorea in acquired systemic disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998. 65. 436–445.
40. *Leijnse J.N., Hallett M.* Etiological musculo-skeletal factor in focal dystonia in a musician's hand: A case study of the right hand of a guitarist // *Mov. Disord.* 2007. 22. (12). 1803–1808.
41. *McKenzie A.L., Nagarajan S.S., Roberts T.P. et al.* Somatosensory representation of the digits and clinical performance with focal hand dystonia // *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 2003. 82. (10). 737–749.
42. *Micheli S., Fernandez-Pardal M., Quesada P. et al.* Variable onset of adult inherited focal dystonia: a problem for genetic studies // *Mov. Disord.* 1994. 9. 64–68.
43. *Munchau A., Valente E.M., Davis M.B. et al.* A Yorkshire family with adult-onset cranio-cervical primary torsion dystonia // *Mov. Disord.* 2000. 15. 954–959.
44. *Müller U.* The monogenic primary dystonias // *Brain.* 2009. 132. (Pt. 8). 2005.
45. *Naumann M., Reiners K.* Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by Botulinum toxin // *Brain.* 1997. 120. 409–416.
46. *Nelson A.J., Blake D.T., Chen R.* Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in writer's cramp // *Ann. Neurol.* 2009. 66. (2). 146–154.
47. *Odergren T., Iwasaki N., Borg J. et al.* Impaired sensomotor integration during grasping in writer's cramp // *Brain.* 1996. 119. 569–583.
48. *Odergren T., Stone-Elander Sh., Ingvar M.* Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp // *Mov. Disord.* 1998. 13. (3). 497–508.
49. *O'Riordan S., Lynch T., Hutchinson M.* Familial adolescent-onset scoliosis and later segmental dystonia in an Irish family // *J. Neurol.* 2004. 251. 845–848.
50. *Patil V.K., Chawla J.* Primary torsion dystonia // *WebMD Professional.* 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/1150643-overview>
51. *Peller M., Zeuner K.E., Munchau A. et al.* The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp // *Brain.* 2006. 129. (10). 2697–2708.
52. *Perez M.A., Cohen L.G.* Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand // *J. Neurosci.* 2008. 28. (22). 5631–5640.
53. *Pirio-Richardson S., Bliem B., Voller B. et al.* Long-latency afferent inhibition during phasic finger movement in focal hand dystonia // *Exp. Brain Res.* 2009. 193. (2). 173–179.
54. *Quartarone A., Bagnato S., Rizzo V. et al.* Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp // *Brain.* 2003. 126. (12). 2586–2596.
55. *Quartarone A., Rizzo V., Terranova C. et al.* Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia // *Brain.* 2009. 132. (10). 2871–2877.
56. *Ritz K., Groen J.L., Kruisdijk J.J. et al.* Screening for dystonia genes DYT1, 11 and 16 in patients with writer's cramp // *Mov. Disord.* 2009. 24. (9). 1390–1392.
57. *Rosenkranz K., Williamon A., Butler K. et al.* Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp // *Brain.* 2005. 128. (4). 918–931.
58. *Rosenkranz K., Rothwell J.C.* The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex // *J. Physiol.* 2004. 561. (1). 307–320.
59. *Rosset-Llobet J., Fàbregas-Molas S.* Musician's dystonia. A practical manual to understand and take care of the disorder that affect the ability to play music. Rome: D.M.G. PANAMIR, 2010.
60. *Schabrun S.M., Stinear C.M., Byblow W.D. et al.* Normalizing motor cortex representations in focal hand dystonia // *Cereb. Cortex.* 2009. 19. (9). 1968–1977.
61. *Schneider S., Feifel E., Ott D. et al.* Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis // *Neurology.* 1994. 44. (5). 846–850.
62. *Siebner H.R., Tormos J.M., Ceballos-Baumann A.O. et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp // *Neurology.* 1999. (52). 529–537.
63. *Stinear C.M.* Motor imagery of phasic thumb abduction temporally and spatially modulates corticospinal excitability // *Clin. Neurophysiol.* 2003. 114. (5). 909–914.
64. *Tanabe L.M., Kim C.E., Alagem N. et al.* Primary dystonia: molecules and mechanisms // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. 5. (11). 598.
65. *Tecchio F., Zappasodi F., Melgari J.M. et al.* Sensory-motor interaction in primary hand cortical

areas: a magnetoencephalography assessment // *Neuroscience*. 2006. 141. (1). 533–542.

66. Tinazzi M., Frasson E., Polo A. et al. Evidence for an abnormal cortical sensory processing in dystonia: selective enhancement of lower limb P37-N50 somatosensory evoked potential // *Mov. Disord.* 1999. 14. (3). 437–480.

67. Trompetto C., Marchese R., Buccolieri A. et al. Abnormalities of sensomotor integration in focal dystonia: a Transcranial Magnetic Stimulation study // *Mov. Disord.* 2000. 15. (Suppl. 3). 155.

68. Tumas V., Sakamoto A.C. A kinesthetic motor imagery study in patients with writer's cramp // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2009. 67. (2B). 396–401.

69. Weise D., Schramm A., Stefan K. et al. Disturbance of associative motor cortical plasticity in focal hand dystonia // *Mov. Disord.* 2004. 19. (S9). S100.

70. Wilson F., Wagner C., Homberg V. Biomechanical abnormalities in musicians with occupational cramp/focal dystonia // *J. Hand Ther.* 1993. (6). 298–307.

71. Wissel J., Golaszewski S., Mueller J. et al. Functional Magnetic Resonance Imaging: cortical activation pattern during writing in patients with writer's cramp and normal control // *Mov. Disord.* 2000. 15. (Suppl. 3). 215.

72. Yoneda Y., Rome S., Sagar H.J. et al. Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia // *Eur. J. Neurol.* 2000. 7. (5). 529–533.

TOWARD A QUESTION OF THE PATHOGENESIS OF WRITER'S CRAMP

Olga Aleksandrovna SHAVLOVSKAYA

*Scientific Center for Neurology of the First Sechenov Moscow State Medical University
of Minzdrav of Russia
119990, Moscow, Trubetskaya str., 8-2*

One way of understanding the formation mechanisms of muscular hand dystonia is the investigation of the functional contribution of afferent system basic levels: 1) receptors of various modalities: from muscle proprioceptors involved into dystonic process to different segmental levels of spinal cord, as the primary patterns of afferent organizing, compulsory movement start and its control are formed exactly in spinal cord; 2) subcortical suprasegmental structures carrying out the integration of various compulsory automatic movements and controlling muscle spindle affectability, gamma-motorial innervation and gamma-alpha-neuronal coupling; 3) integral specific systems of brain and hemispherical systems, where the afferentation synthesis final stage is performed and the conditions of program of voluntary movements and perceptual behavior are formed; 4) processes of preparing and realization of the intended activity on the basis of analysis of fingers motion stereotype.

Key words: writer's cramp, focal hand dystonia, task-specific dystonia.

Shavlovskaya O.A. – doctor of medical sciences

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Павел Владимирович ФИЛИПЕНКО¹, Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО²,
Сергей Михайлович ФОМЕНКО³

¹ ФКУЗ 6 Военный госпиталь Внутренних войск МВД России
630075, г. Новосибирск, ул. Власова, 9

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Проведен анализ литературных данных, позволивший охарактеризовать основные современные этапы развития и становления диагностики и лечения нестабильности плечевого сустава. Целью данного обзора явилось выделение основных направлений в лечении хронической нестабильности плечевого сустава и определение проблемных вопросов, требующих дальнейшего научного поиска. Представлены основные результаты наблюдения пациентов, перенесших различные виды артроскопического лечения. Современный уровень диагностики позволяет точно определять показания для оперативного лечения. Выделение всех возможных звеньев патогенеза и индивидуальное предоперационное планирование являются главными задачами профилактики рецидивов нестабильности.

Ключевые слова: артроскопия, хирургическое лечение, нестабильность плечевого сустава, история развития.

Согласно мировой статистики, травматические вывихи в плечевом суставе составляют 60 % от всех вывихов и до 3 % от всех травм опорно-двигательного аппарата. Распространенность в мире составляет 17 случаев на 100 000 человек в год [37, 45]. Доказано, что первичный травматический вывих является основной причиной развития хронической нестабильности плеча [6, 12]. Согласно исследованиям С.Р. Rowe [48], у 70 % пациентов, перенесших первичный травматический вывих, в течение 2 последующих лет следует ожидать эпизоды повторных дислокаций. На высокую частоту формирования хронической нестабильности плечевого сустава как осложнения первичного травматического вывиха указывали в своих публикациях многие ученые [2, 6, 9, 17, 42, 48].

Ввиду большой распространенности и социальной значимости данной проблемы вопрос улучшения диагностики и лечения хронической нестабильности плечевого сустава (привычного

вывиха плеча) является актуальной темой для обсуждения на протяжении нескольких последних десятилетий. Большая частота развития хронической нестабильности после первичного травматического вывиха, а также высокий процент неудовлетворительных результатов оперативного лечения обусловили ведение исследований в нескольких направлениях.

Первое направление – улучшение диагностики повреждений анатомических структур плечевого сустава и выделение факторов риска развития хронической нестабильности, определение их роли в патогенезе.

Одним из первых авторов, указавших на повреждение структур капсулы при вывихах плеча как на «определяющий фактор» в развитии хронической нестабильности, был А.С.В. Bankart [17]. Ему принадлежит мысль о том, что для возникновения состояния привычного вывиха обязательно должно иметь место повреждение суставной губы лопатки. Банкарт указывал на исключитель-

Филипенко П.В. – врач-травматолог, e-mail: doctorfilipenko@gmail.com

Прохоренко В.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии и ортопедии,
e-mail: VProhorenko@niito.ru

Фоменко С.М. – к.м.н., зав. отделением эндоскопической хирургии суставов, e-mail: fomenko@niito.ru

ную важность хирургического восстановления капсульно-связочных структур, повреждаемых при травматическом вывихе. Его работы положили научную основу для проведения исследований зарубежными ортопедами в направлении разработки и совершенствования хирургических методик по восстановлению целостности поврежденной суставной губы и капсулы. Основным методом лечения хронической нестабильности за рубежом стала операция Банкарта, выполнявшаяся сначала открытым, а затем артроскопическим способом.

В Советском Союзе немногими учеными признавалось повреждение суставной губы и суставно-плечевых связок в качестве основной причины развития хронической нестабильности (привычного вывиха). Основная роль в развитии нестабильности отводилась посттравматическому дисбалансу параартикулярных мышц и растяжению сумочно-связочного аппарата плечевого сустава [2, 9].

Переломным моментом в понимании патогенеза нестабильности плечевого сустава явилось внедрение в клиническую практику современных методов диагностики (магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии и др.), которые позволили существенно расширить знания о нормальной и патологической анатомии плечевого сустава, статических и динамических механизмах его стабилизации. Так, вероятность наличия мягкотканых повреждений, при положительном заключении МРТ, по данным различных авторов достигает 95 %, что позволяет хирургу обоснованно планировать артроскопическое вмешательство. Чувствительность, специфичность и точность МРТ при костном варианте повреждения Банкарта приближается к 90 % [1]. Применение компьютерной томографии позволяет с максимальной точностью верифицировать наличие костных повреждений, их размеры и форму. Так, Н. Sugaya с коллегами [53] использовали трехмерную компьютерную томографию в 100 случаях рецидивирующей нестабильности и установили, что 10 % пациентов имели нормальную форму гленоида, в 50 % случаев было определено истинное костное повреждение Банкарта и у 40 % пациентов визуализировались костные эрозии различной степени выраженности, а наиболее часто встречаемая локализация дефектов – на переднем крае гленоида между 2:30 и 4:20 по циферблату.

Использование магнитно-резонансной и компьютерной томографии позволило систематизировать все анатомические повреждения, сопровождающие хроническую нестабильность плечевого сустава. Многочисленными наблюде-

ниями было показано, что среди анатомических повреждений на первом месте находятся различные повреждения комплекса «суставно-плечевые связки капсулы – суставная губа», которые наблюдаются в 80–97 % случаев первичных травматических вывихов плеча [35] и в 100 % случаев рецидивирующей нестабильности [11]. Другой основной причиной рецидивирующей нестабильности был определен костный дефицит в виде переломов переднего края гленоида («костный Банкарт») и импрессионных переломов головки плечевой кости (повреждения Хилла – Сакса). Показано, что наличие костного дефицита переднего края суставной впадины выявляется в 20–30 % случаев у пациентов, перенесших первичную травматическую дислокацию [55], в 90 % случаев – у пациентов с рецидивирующими вывихами [41] и в 89 % случаев неудачных различных оперативных методик стабилизации плечевого сустава [20]. Повреждения Хилла – Сакса отмечены в 31–93 % случаев первичного и повторного вывихов плеча, а также в 76 % случаев неудачных стабилизаций [52].

Однако основную роль в эволюции диагностики и лечения нестабильности плечевого сустава сыграло изобретение и внедрение артроскопии. L.L. Johnson сообщил о своем первом опыте в 1980 г. [36]. Первоначально артроскопия плечевого сустава (как и других суставов) выполнялась исключительно в диагностических целях, в дальнейшем технология артроскопической диагностики с последующей эндоскопической реконструкцией оторванной суставной губы получила широкое применение в зарубежной и отечественной травматолого-ортопедической практике. Основными аргументами для столь успешного внедрения этой современной технологии явились высокая информативность артроскопической картины сопутствующих внутрисуставных повреждений, возможность объективной оценки характера изменений окружающих тканей и малая инвазивность хирургического вмешательства. Ряд авторов пришли к выводу, что артроскопия является более информативным методом диагностики, чем МРТ, и должна выполняться у всех пациентов группы риска развития повторных дислокаций [15]. Ее применение позволило создать ряд артроскопических классификаций повреждений, возникающих при острых и хронических дислокациях плеча, широко используемых в мире в настоящее время. Одними из пионеров в этой области были С.L. Baker с коллегами, которые выделили три типа артроскопической оценки острого повреждения суставной губы – разрыв капсулы без повреждения суставной губы, частичный разрыв губы и полный отрыв губы [15].

Применение артроскопических технологий позволило установить, что при передней нестабильности плечевого сустава существенную роль играет повреждение не столько суставной губы, сколько плечелопаточных связок, в первую очередь нижней плечелопаточной связки. Важность функции плечелопаточных связок в стабилизации сустава в последующем была подтверждена долгосрочными результатами лечения при артроскопическом восстановлении их целостности [16, 18, 23]. Также кроме классических повреждений Банкарта были выделены такие виды повреждений, как HAGL – отрыв суставно-плечевой связки от головки плечевой кости, часто являющийся причиной передней нестабильности, ALPSA – отрыв передней части суставной губы вместе с надкостницей, повреждение Perthes как вариант повреждения Банкарта (неполный отрыв передненижней части суставной губы), GLAD – разрыв суставной части губы, SLAP – повреждение и др.

Применение артроскопической диагностики дало возможность еще более объективно изучить проблему костного дефицита. Так, с ее помощью установлено, что распространенность повреждений Хилла – Сакса достигает 80 % при первичном вывихе и приближается к 100 % в случаях рецидивирующей нестабильности [52, 54, 59]. Использование формулы, предложенной I.K. Lo с коллегами [41] на основании объективной артроскопической картины, дает возможность определять абсолютные показания (> 25–30 % площади гленоида) для выполнения костно-пластических операций:

$$\text{Процент костного дефицита} = \frac{\text{дистанция от центра до заднего края} - \text{дистанция от центра до переднего края}}{2 \times \text{дистанция от центра до заднего края}}$$

Вторым направлением ведения исследований является выработка определенной, применимой к различным группам пациентов, лечебно-диагностической тактики. Согласно исследованиям С.Р. Rowe [48, 49], развитие хронической нестабильности плеча напрямую зависит от возраста, и у лиц моложе 20 лет вероятность ее возникновения достигает 100 %. Данные, полученные С.Р. Rowe и Н.Л. McLaughlin [42, 48, 49], на тот момент носили преимущественно статистический характер. В дальнейшем при систематизации анатомических повреждений, возникающих вследствие вывихов, данная статистика приобрела морфологическое обоснование. Позже было показано, что на развитие рецидивирующей нестабильности также могут оказывать влияния различные общие факторы. К ним относятся молодой возраст, высокая спортивная и повседневно-

ная физическая активность пациента, репозиция с приложением значительных внешних усилий, отказ от иммобилизации либо сокращение и отказ от реабилитационного лечения, раннее возвращение к физическим нагрузкам [4, 51].

Остается дискуссионным вопрос о предпочтительном положении верхней конечности при иммобилизации. Е. Itoe с коллегами, а также другими авторами [32–34, 46, 62] проведен ряд исследований, свидетельствующих о снижении процента рецидивов после иммобилизации верхней конечности в положении наружной ротации в результате самостоятельного сращения поврежденной суставной губы лопатки. W. Hart и С. Kelly [26] в дальнейшем поддержали это положение, артроскопически наблюдая лучшее приближение оторванной губы к гленоиду в положении наружной ротации. С. Hatrick с коллегами [27] на основании клинических и экспериментальных исследований показали, что наилучшие условия для восстановления поврежденных капсульно-связочных структур возникают при иммобилизации в положении небольшого отведения и 10° наружной ротации.

Различные дискуссии ведутся относительно продолжительности иммобилизации. Большим количеством наблюдений показано, что иммобилизация менее 3–4 недель значительно увеличивает риск рецидивов вывиха [40, 43, 50]. Однако в проспективном исследовании 257 пациентов молодого возраста, проведенных L. Novellius с коллегами [30, 31], обнаружено отсутствие разницы в проценте рецидивов между пациентами, пролеченными по программе ранней мобилизации, и больными, которым назначалась иммобилизация в течение 3–4 недель.

Важнейшим этапом консервативного лечения первичного травматического вывиха является физическая реабилитация, направленная на восстановление подвижности сустава и силы мышц плечевого сустава. Существует множество комплексов физической реабилитации, различающихся как по продолжительности, так и по содержанию, однако практика показывает, что реабилитация редко является специфичной для мышц вращательной манжеты плеча, играющих главную роль в динамической стабилизации плечевого сустава, и их посттравматическая дисфункция играет роль одного из важных звеньев в патогенезе нестабильности. Анализ результатов консервативного лечения первичного травматического вывиха у разных групп больных показывает необходимость строго дифференцированного подхода к вопросу консервативного лечения [13].

М. Tingart с коллегами [56] проанализировали современное состояние лечения первичного вы-

виха плеча в 103 ортопедических отделениях Германии и пришли к выводу, что первичное хирургическое (артроскопическое) лечение молодых (моложе 30 лет) и физически активных пациентов в ранние сроки после впервые перенесенной дислокации в плечевом суставе абсолютно обоснованно и имеет хорошие отдаленные результаты.

Накопленные научные данные должны быть положены в основу выработки комплексных алгоритмов диагностики и лечения нестабильности плечевого сустава, что позволит максимально повысить эффективность лечения первичного травматического вывиха, тем самым предупреждая развитие хронической нестабильности.

Третьим направлением ведения научного поиска, несомненно, являются совершенствование существующих и разработка новых методик оперативного лечения, оценка и сравнение их эффективности.

Выбор оптимальной хирургической техники и сроки ее выполнения для лечения хронической нестабильности плечевого сустава остаются актуальной темой для обсуждения. Продолжающиеся поиски безрецидивного лечения привели к тому, что в течение прошлого века предложено около 200 способов и свыше 300 модификаций хирургического лечения [4]. В зависимости от точки приложения существующие оперативные методики можно условно разделить на две основные группы [8]: 1) костная пластика плечевого сустава (изолированная или в сочетании с различными видами сухожильной пластики (операции Эдена, Андина, Квадарда, Вильмута, Бристоу, Бристоу – Латарже и др.); пластика несвободными костно-сухожильными трансплантатами (методики Саха – Вебера, Ахмедзянова, Ланге и др.)); 2) сухожильно-мышечная пластика плечевого сустава париартикулярными (местными) тканями (без нарушения целостности перемещаемых структур (операции Банкарта, Краснова, Фридланда, Галеацци, Хитрова и др.); с частичным или полным отсечением транспонируемых париартикулярных тканей (операции Вайнштейна, Путти – Платта, Менгусона, Андреева, Бойчева, Свердлова, Зайделя, Герголава, Геймановича I, II и др.)). Данные методики были опробованы и внедрены в практику сотнями отечественных и зарубежных ученых. Однако, как показано многочисленными наблюдениями, ни одна из них не дала стопроцентной эффективности и отсутствия рецидивов.

Со времени начала применения артроскопии плечевого сустава в лечебных целях техника артроскопической фиксации суставной губы подверглась многим пересмотрам и улучшениям. Описанная L.L. Johnson в 1980 г. техника [36] заключалась в применении фиксирующих скоб

и была предложена как альтернатива открытой операции Банкарта. В 1989 г. R.J. Hawkins [29] провел ретроспективный обзор 50 пациентов, которым была выполнена данная операция, и установил 16 % рецидивов релюкасий. Он отметил, что одной из причин такого высокого процента было несоблюдение пациентами сроков послеоперационной иммобилизации и нарушения режима.

В проведенном в 1993 г. J. Lane с коллегами [39] ретроспективном исследовании исходов лечения 54 пациентов, которым с целью стабилизации выполнена артроскопическая капсулография, установлено 33 % рецидивов, 18,5 % повторных реконструктивных операций и миграция скоб, в том числе в область плечевого сплетения в 26 % случаев. Технику артроскопического трансоссального шва впервые описали Morgan и Bondenstab в 1987 г. [44]. Они наблюдали 25 пациентов, имеющих переднюю нестабильность, которые были подвергнуты оперативному лечению с использованием трансоссального шва. Авторами предложена следующая методика: при обнаружении повреждения суставной губы край гленоида для лучшего приращения шейки лопатки обрабатывается до кровотечения, шовный материал проводится через суставную губу и гленоид спереди назад при помощи модифицированного пина, затем пин используется для прокалывания нижней плечелопаточной связки. После двухлетнего наблюдения они сообщили о стопроцентной эффективности данной методики и полном отсутствии рецидивов. Другие исследователи пытались повторить их результат с разной степенью успешности. К.Р. Benedetto и W. Glotzer [18] сообщили о 31 пациенте без рецидивов, наблюдаемых ими в течение 2 лет, W.A. Grana с коллегами [25] наблюдали свыше 3 лет 27 пациентов и определили 44 % рецидивов дислокаций.

В 1998 г. Wiley с коллегами [61] с целью фиксации элементов оторванного капсуло-лабрального комплекса применяли артроскопические заклепки. Заклепка была разработана как металлическое устройство для фиксации оторванной губы и нижней плечелопаточной связки к краю гленоида, которое удалялось через 4–6 недель. Ортопеды из США (штат Массачусетс) в 1995 г. применяли канюлированные устройства (заклепки Suretac), которые рассасывались через 4 недели, фиксация нижней суставно-плечевой связки выполнялась двумя устройствами Suretac после подготовки кровоточащей поверхности края суставной впадины [57, 58]. Также двумя дополнительными заклепками фиксировалась оторванная суставная губа. С. Kartus с коллегами [37], обобщив результаты использования Suretac у 81 паци-

ента в течение 107 месяцев наблюдения, сообщили о рецидивах в 38 % случаев.

Следующим технологическим прогрессом в лечении передней нестабильности плеча были шовные якоря, впервые описанные и примененные Е.М. Wolf в 1993 г. [61], который сообщил лишь об одном случае рецидива с их использованием у 50 оперированных пациентов. S.H. Kim с коллегами в 2003 г. [38], проведя ретроспективный обзор результатов артроскопий с применением якорных фиксаторов, оценили исходы лечения у 167 пациентов. Рецидивы были зафиксированы только в 4 % случаев. Cole и Romeo [17] наблюдали в течение 2 лет 45 спортсменов, оперированных также с помощью якорных фиксаторов. Ими было получено 96 % хороших и отличных результатов, все атлеты вернулись в контактные виды спорта. Из российских исследований, позволяющих судить об опыте применения артроскопических стабилизаций и отдаленных результатах артроскопического лечения нестабильности плечевого сустава, следует отметить наблюдения Р.М. Тихилова с коллегами [11]. По их данным, эффективность результатов выполнения артроскопического шва поврежденной капсулы с использованием якорных фиксаторов у 46 пациентов с передней рецидивирующей нестабильностью плечевого сустава в сроки от 6 месяцев до 4 лет составила 93,5 %.

Артроскопические технологии также нашли свое применение при лечении многонаправленной нестабильности плеча. Такие методики, как артроскопическое перемещение нижней капсулы (*inferior capsular shift*) [14], пликация (*plication*) (уменьшение объема капсулы путем формирования складок) [60], термальная и лазерная капсулография [3, 10], в настоящее время эффективно используются при необходимости воздействия на увеличенную капсулу плечевого сустава.

Артроскопическая техника «ремплисаж» (заполнение значительных дефектов головки плечевой кости элементами задней части капсулы и сухожилия подостной мышцы) также находит свое широкое применение в мире при лечении повреждений Хилла – Сакса. В. Naviv с коллегами [28] в среднем в течение 2 лет наблюдали 25 пациентов, которым был выполнен касулотенodes по методике ремплисажа, и во всех случаях отметили положительные результаты оперативного лечения, в то время как M.J. Park с коллегами [45] у троих (15 % случаев) из 20 прооперированных пациентов зарегистрировали рецидивы.

Сравнительному анализу эффективности открытой и артроскопической методики операции Банкарта был посвящен ряд исследований. С. Fabbriani с коллегами [22] наблюдали 60 па-

циентов с изолированным повреждением Банкарта в течение 2 лет. Авторы показали отсутствие рецидивов в обеих группах, но так как лучшая амплитуда движений в оперированном суставе в отдаленном периоде была в группе артроскопического якорного шва суставной губы, они пришли к заключению об отсутствии преимуществ у открытой методики по сравнению с артроскопической. С.Р. Bottoni с коллегами [19] в течение 2 лет изучали 61 пациента с передней нестабильностью, 29 из которых были прооперированы по открытой методике, а 32 – по артроскопической. Они также не нашли различий в эффективности оперативного лечения, оценив результаты по шкалам SANE, SST, Rowe, WOSI, но отметили лучшие результаты в объеме движений в суставе у пациентов артроскопической группы.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Лечение хронической нестабильности плечевого сустава претерпело существенную эволюцию в течение последнего столетия. Основным направлением научно-практического поиска стало развитие и совершенствование малоинвазивных эндоскопических технологий. Первые методики артроскопического лечения имели достаточно большое количество рецидивов, поэтому им было трудно конкурировать с хорошо отработанными техниками открытых методов оперативного лечения. Так, фиксации суставной губы и капсулография с помощью скоб давали рецидивы в 16–33 % случаев [29, 42], применение технологий трансгленоидного шва – до 49 %, фиксация элементов суставной капсулы с помощью рассасывающихся заклепок – в 9–23 % [21, 36]. Применяемая в настоящее время техника артроскопической стабилизации с использованием шовных якорей дает значительно лучшие результаты. По имеющимся отдаленным наблюдениям, рецидивы составляют от 6,5 до 11 % [11, 24] и, как указывают сами же авторы, чаще всего связаны с недостаточной предоперационной оценкой других факторов риска.

Современный мировой уровень артроскопии позволяет выполнять практически все виды оперативных вмешательств, показанных при различной патологии плечевого сустава. Однако пока как в отечественной, так и в иностранной литературе отсутствует достаточное количество опубликованных длительных наблюдений за пациентами, которым было проведено оперативное лечение с использованием современных якорных фиксаторов, что не позволяет в полной мере оценить отдаленные результаты проводимого оперативного лечения. Дальнейшее накопление опыта и обобщение материалов наблюдений являются

приоритетными и перспективными направлениями работы. Отсутствуют длительные наблюдения за исходами лечения пациентов с многонаправленной нестабильностью, которым были выполнены артроскопические операции капсулорафии с термальным и лазерным воздействием на элементы капсулы плечевого сустава. Сморщивание капсулы и ограничение объема движений остаются основным побочным эффектом данной процедуры. Изучение эффектов воздействия различных физических факторов на капсулу плечевого сустава у больных с диспластической нестабильностью, а также врожденной и приобретенной гипермобильностью плечевого сустава является актуальной темой для проведения дальнейшего научного поиска.

Остаются недостаточно изученными отдаленные результаты лечения больных, перенесших операции по поводу импрессионных дефектов головки плечевой кости с использованием методики «ремплисаж». К числу основных побочных эффектов данной операции относится ограничение объема движений в плечевом суставе. Как показывает практика, методика «ремплисаж» обоснована в случаях наличия небольших дефектов головки. Вопрос выбора методики лечения больших повреждений Хилла – Сакса остается спорным. Главным недостатком методики костной аутопластики повреждений Хилла – Сакса, так же как и способов восстановления дефектов переднего края гленоида аутоотрансплантатом из гребня подвздошной кости, выполняемых в настоящее время малоинвазивным либо артроскопическим способом [5, 7], являются частая резорбция трансплантата, утрата его высоты и первоначальной формы, а также возможные осложнения, связанные с забором аутоотрансплантата.

Перспективными направлениями в лечении нестабильности плечевого сустава, способными улучшить результаты лечения и снизить количество рецидивов, мы считаем следующие.

1. Проведение точной предоперационной диагностики и планирования в каждом индивидуальном случае. Современный уровень диагностики позволяет максимально точно верифицировать имеющиеся повреждения и подобрать соответствующее оперативное пособие. Так, компьютерная томография с возможностью трехмерной реконструкции позволяет точно определять локализацию и площадь имеющихся костных дефектов, что дает возможность полноценного предоперационного планирования, подбора и заготовки пластических материалов нужных размеров и формы. Ввиду особенностей анатомии плечевого сустава, характеризующегося малой конгруэнтностью, необходимость точного восстановления

суставных поверхностей имеет первостепенное значение для профилактики рецидивов вывихов и развития омартроза. Технические аспекты выполнения данных процедур артроскопическим (малоинвазивным) способом, а именно доставка аллотрансплантата через артроскопический мини-доступ, позволяющий избежать травматизации подлопаточной мышцы, его точная установка в зону дефекта и стабильная фиксация, могут стать основой новых рационализаторских предложений.

2. Разработка новых методов восстановления костных дефектов с использованием новых хирургических технологий, основанных на применении альтернативных кость-замещающих пластических материалов, которые лишены собственных аутоотрансплантации недостатков, является достаточно перспективным исследовательским направлением.

3. Описание рентгенологических, томографических и артроскопических признаков дисплазии анатомических структур плечевого сустава окажет существенную помощь в понимании процессов патогенеза, а также выработке комплексного подхода к лечению нестабильности плечевого сустава.

В настоящее время артроскопическая хирургия является методом выбора в лечении патологии плечевого сустава и при всестороннем подходе к выделению всех возможных факторов риска и определению ведущих патогенетических звеньев развития нестабильности плечевого сустава в каждом конкретном случае способна достичь максимальных показателей эффективности хирургической стабилизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкина А.М., Гончаров Е.Н., Родионов А.В., Знаменский И.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике нестабильности плечевого сустава // Здоровье и образование в XXI веке. 2011. 13. (1). 70–76.
2. Бабич Б.К. Вывихи плеча // Травматические вывихи и переломы. Киев, 1968. 147–162.
3. Верецагин Н.А. Хирургическое лечение привычного вывиха плеча: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
4. Доколин С.Ю. Хирургическое лечение больных с передними вывихами плеча с использованием артроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
5. Доколин С.Ю., Кислицын М.А., Базаров И.С. Артроскопическая техника выполнения костной аутопластики дефекта суставной впадины лопатки у пациентов с передней рецидивирующей нестабиль-

ностью плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2012. 3. 77–82.

6. Краснов А.Ф., Ахмедзянов Р.Б. Вывихи плеча. М.: Медицина, 1982.

7. Монастырев В.В. Хирургическое лечение пациентов с хронической посттравматической передней нестабильностью плечевого сустава при костном дефекте суставной поверхности лопатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2014.

8. Монастырев В.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Исторический очерк о лечении пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. (1). 173–179.

9. Свердлов Ю.М. Травматические вывихи и их лечение. М.: Медицина, 1978. 18–87.

10. Степанов А.Б. Артроскопическое лечение привычного вывиха плеча с использованием гольмиевого лазера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.

11. Тихилов Р.М., Доколин С.Ю., Кузнецов И.А. и др. Отдаленные результаты артроскопического лечения рецидивирующей нестабильности плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2011. (1). 5–13.

12. Федорук Г.В., Кругов Г.М., Тютюнов Н.Н. и др. Вывих в плечевом суставе – отдаленные результаты // Сб. мат. Третьего конгресса российского артроскопического общества. М., 1999. 79–80.

13. Филипенко П.В., Фирсов С.А. Анализ результатов консервативного лечения первичного травматического вывиха плеча у пациентов различных возрастных групп и различного уровня физической активности // Мир науки, культуры и образования. 2014. (3). 405–407.

14. Altchek D.W., Warren R.F., Skyhar M.J., Ortiz G. T-plasty modification of the Bankart procedure for multidirectional instability of the anterior and inferior types // J. Bone Joint Surg. Am. 1991. 73. 105–112.

15. Baker C.L., Uribe J.W., Whitman C. Arthroscopic evaluation of acute initial anterior shoulder dislocations // Am. J. Sports Med. 1990. 18. 25–28.

16. Baker C.L. III, Mascarenhas R., Kline A.J. et al. Arthroscopic treatment of multidirectional shoulder instability in athletes: A retrospective analysis of 2– to 5-year clinical outcomes // Am. J. Sports Med. 2009. 37. (9). 1712–1720.

17. Bankart A.S.B. Recurrent or habitual dislocation of the shoulder-joint // Br. Med. J. 1923. 2. 1132.

18. Benedetto K.P., Glotzer W. Arthroscopic Bankart procedure by suture technique: indications, technique and results // Arthroscopy. 1992. 8. (1). 111–115.

19. Bottoni C.R., Smith E.L., Berkowitz M.J. et al. Arthroscopic versus open shoulder stabilization for recurrent anterior instability: a prospective randomized clinical trial // Am. J. Sports Med. 2006. 34. (11). 1730–1777.

20. Burkhart S.S., De Beer J.F. Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: Significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion // Arthroscopy. 2000. 6. 677–694.

21. Dora C., Gerber C. Shoulder function after arthroscopic anterior stabilization of the glenohumeral joint using an absorbable tac // J. Shoulder Elbow Surg. 2000. 9. 294–298.

22. Fabbriani C., Milano G., Demontis A. et al. Arthroscopic versus open treatment of Bankart lesion of the shoulder: a prospective randomized study // Arthroscopy. 2004. 20. (5). 456–462.

23. Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M. Arthroscopic treatment of multidirectional glenohumeral instability: 2- to 5-year follow-up // Arthroscopy. 2001. 17. (3). 236–243.

24. Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M. Arthroscopic treatment of anterior-inferior glenohumeral instability: two- to five-year follow up // J. Bone Joint Surg. Am. 2000. 82. 991–1003.

25. Grana W.A., Buckley P.D., Yates C.K. Arthroscopic Bankart suture repair // Am. J. Sports. Med. 1993. 21. (3). 348–353.

26. Hart W., Kelly C. Arthroscopic observation of capsulolabral reduction after shoulder dislocation // J. Shoulder Elbow Surg. 2005. 14. 134–137.

27. Hatrick C., O’Leary S., Miller B. et al. Should acute anterior dislocation of the shoulder be treated in external rotation // Transactions of the 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Dallas, 2002. 830.

28. Haviv B., Mayo L., Biggs D. Outcomes of arthroscopic «Remplissage»: capsulotenodesis of the engaging large Hill-Sachs lesion // J. Orthop. Surg. Res. 2011. 15. (6). ID 29.

29. Hawkins R.J. Arthroscopic stapling repair for shoulder instability: a retrospective study of 50 cases // Arthroscopy. 1989. 5. 122–128.

30. Hovelius L. Anterior dislocation of the shoulder in teenagers and young adults. Five-year prognosis // J. Bone Joint Surg. Am. 1987. 69. (3). 393–399.

31. Hovelius L., Augustini B.G., Fredin H. et al. Primary anterior dislocation of the shoulder in young patients. A ten-year prospective study // J. Bone Joint Surg. Am. 1996. 78. (11). 1677–1684.

32. Itoi E., Hatakeyama Y., Urayama M. et al. Position of immobilization after dislocation of the shoulder. A cadaveric study // J. Bone Joint Surg. Am. 1999. 81. 385–390.

33. Itoi E., Sashi R., Minagawa H. et al. Position of immobilization after dislocation of the glenohumeral joint. A study with use of magnetic resonance imaging // J. Bone Joint Surg. Am. 2001. 83. 661–667.

34. Itoi E., Hatakeyama Y., Kido T. et al. A new method of immobilization after traumatic anterior dislocation of the shoulder: A preliminary study // J. Shoulder Elbow Surg. 2003. 12. (5). 413–415.

35. Itoi E., Hatakeyama Y., Sato T. et al. Immobilization in external rotation after shoulder dislocation reduces the risk of recurrence // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007. 89. 2124–2131.
36. Johnson L.L. Arthroscopy of the shoulder // *Orthop. Clin. North Am.* 1980. 11. (2). 197–204.
37. Kartus C., Kartus J., Matis N. et al. Long-term independent evaluation after arthroscopic extra-articular Bankart repair with absorbable tacks. A clinical and radiographic study with a seven to ten-year follow-up // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007. 89. (7). 1442–1448.
38. Kim S.H., Ha K.I., Cho Y.B. et al. Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2003. 85. (8). 1511–1518.
39. Lane J., Sachs R., Riehl B. Arthroscopic staple capsulorrhaphy: a long-term follow-up // *Arthroscopy.* 1993. 9. (2). 190–194.
40. Lill H., Verheyden P., Korner J. et al. Conservative treatment after first traumatic shoulder dislocation // *Chirurg.* 1998. 69. 1230–1237.
41. Lo I.K., Parten P.M., Burkhart S.S. The inverted pear glenoid: An indicator of significant glenoid bone loss // *Arthroscopy.* 2004. 20. 169–174.
42. McLaughlin H.L., Carallaro W.U. Primary anterior dislocation of the shoulder // *Am. J. Surg.* 1950. 80. 615–621.
43. Matthews L.S., Vetter W.L., Oweida S.J. et al. Arthroscopic staple capsulorrhaphy for recurrent anterior shoulder instability // *Arthroscopy.* 1988. 4. 106–111.
44. Miller B.S., Sonnabend D.H., Hatrick C. et al. Should acute anterior dislocations of the shoulder be immobilized in external rotation? A cadaveric study // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2004. 13. 589–592.
45. Park M.J., Tjoumakaris F.P., Garcia G. et al. Arthroscopic remplissage with Bankart repair for the treatment of glenohumeral instability with Hill-Sachs defects // *Arthroscopy J. Arthroscopic Related Surg.* 2011. 27. (9). 1187–1194.
46. Pennekamp W., Gekle C., Nicolas V., Seybold D. Initiale Ergebnisse der Schulter-MRT in Außenrotation bei primärer Schulterluxation und nach Ruhigstellung in Außenrotation // *Fortschr. Röntgenstr.* 2006. 178. 410–415.
47. Robinson C.M., Howes J., Murdoch H. et al. Functional outcome and risk of recurrent instability after primary traumatic anterior shoulder dislocation in young adults // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. 88. (11). 2326–2336.
48. Rowe C.R. Prognosis in dislocations of the shoulder // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1956. 38-A. 957–977.
49. Rowe C.R., Patel D., Southmayd W.W. The Bankart Procedure: A long-term end-result study // *J. Bone Joint Surg.* 1978. 60-A. (1). 1–16.
50. Ryf C., Matter P. The initial traumatic shoulder dislocation. Prospective study // *Z. Unfallchir. Versicherungsmed.* 1993. Suppl. I. 204–212.
51. Slaat R.L. te, Wiffels M.F.L., Brand R., Marti R.K. Prognosis following acute primary glenohumeral dislocation // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2004. 86. (1). 58–64.
52. Spatschil A., Landsiedl F., Anderl W. et al. Posttraumatic anterior-inferior instability of the shoulder: arthroscopic findings and clinical correlations // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2005. 11. 1–6.
53. Sugaya H., Moriishi J., Dohi M. et al. Glenoid rim morphology in recurrent anterior glenohumeral instability // *Bone Joint Surg. Am.* 2003. 85. 878–884.
54. Sugimoto H., Suzuki K., Mihara K. et al. MR arthrography of shoulder after suture-anchor Bankart repair // *Radiology.* 2002. 224. 105–111.
55. Taylor D.C., Arciero R.A. Pathologic changes associated with shoulder dislocations: Arthroscopic and physical examination findings in first-time, traumatic anterior dislocations // *Am. J. Sports Med.* 1997. 25. 306–311.
56. Tingart M., Bathis H., Bouillon B. et al. Are there scientifically verified therapy concepts? // *Chirurg.* 2001. 72. (6). 677–683.
57. Warner J.J., Miller M.D., Marks P. Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part II: Experimental observations // *Arthroscopy.* 1995. 11. (1). 14–20.
58. Warner J.J., Miller M.D., Marks P., Fu F.H. Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part I: Clinical observations // *Arthroscopy.* 1995. 11. (1). 2–13.
59. Wetzler M.J., Bartolozzi A.R., Gillespie M.J. et al. Fatigue properties of suture anchors in anterior shoulder reconstructions: Mitek GII // *Arthroscopy* 1996. 12. 687–693.
60. Wichman M.T., Snyder S.J. Arthroscopic capsular plication for multidirectional instability of the shoulder // *Oper. Tech. Sports Med.* 1997. 5. 238–243.
61. Wolf E.M. Arthroscopic capsulolabral repair using suture anchors // *Ortho. Clin. North Am.* 1993. 24. (1). 59–69.
62. Yamamoto N., Itoi E., Abe H. et al. Contact between the glenoid and the humeral head in abduction, external rotation, and horizontal extension: a new concept of glenoid track // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2007. 16. (5). 649–656.

THE HISTORICAL SURVEY AND TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT SHOULDER INSTABILITY

**Pavel Vladimirovich FILIPENKO¹, Valeriy Mikhailovich PROKHORENKO²,
Sergey Mikhailovich FOMENKO³**

¹ *6th Military Hospital of Internal Troops of Internal Affairs Ministry of Russia
630075 Novosibirsk, Vlasov str., 9*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

³ *Institute of Traumatology and Orthopedics of Minzdrav of Russia
630091 Novosibirsk, Frunze str., 17*

The literature analysis has been conducted to characterize the main current stages of development and formation of shoulder instability diagnosis and treatment. The purpose of this review was to determine the main directions in the treatment of recurrent shoulder instability and problematic issues that require further scientific research. The main results of patients monitoring underwent different types of arthroscopic treatment have been presented. The present level of diagnostics allows accurately defining the indications for surgical treatment. Determination of all possible pathogenesis links and individual preoperative planning are the main tasks in the prevention of the shoulder instability recurrences.

Key words: arthroscopy, surgery treatment, shoulder instability, history of development.

Filipenko P.V. – trauma surgeon, e-mail: doctorfilipenko@gmail.com

Prokhorenko V.M. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of traumatology and orthopedics, e-mail: VProhorenko@niito.ru

Fomenko S.M. – candidate of medical sciences, head of the endoscopic surgery department, e-mail: fomenko@niito.ru

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФАГИЕЙ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

**Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН^{1,2,3}, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ^{1,3},
Ольга Юрьевна АНИКЕЕВА², Евгений Сергеевич ПОЛОВНИКОВ²,
Александр Сергеевич КУДРЯВЦЕВ², Корней Сергеевич ТЕВС²,
Алексей Станиславович ПОЛЯКЕВИЧ¹**

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

³ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – оценка результатов стентирования пищевода и пищеводных анастомозов и возможности проведения лучевой терапии после стентирования. Материал и методы: стентирование пищевода и пищеводных анастомозов выполнено у 166 пациентов, у 25 из них также проведена лучевая терапия. Результаты: у 164 пациентов восстановлена проходимость пищевода, курс лучевой терапии проведен без осложнений и расщепления дозы, срок жизни пациентов составил от 2 недель до 2 лет.

Ключевые слова: стентирование пищевода, рак пищевода, конформная лучевая терапия, осложнения стентирования пищевода.

Рак пищевода находится на 7 месте среди злокачественных новообразований в России, отмечается рост заболеваемости данной патологией. Дисфагия – основной клинический симптом заболевания, к моменту ее появления более 50 % пациентов имеют значительный дефицит массы тела или распространенность опухолевого процесса (в том числе отдаленные метастазы), что исключает возможность радикального хирургического вмешательства [2, 4, 6, 10, 15].

В подобных ситуациях важно восстановить пероральный прием пищи. Существует множество методик восстановления проходимости пищевода: бужирование, дилатация, деструкция опухоли лазером, аргоновой плазмой, электроре-

зекция опухоли, инъекции препаратов. Ни один из перечисленных методов не может обеспечить восстановление проходимости пищевода на длительный срок. По данным ряда авторов [2, 8, 19], рецидив дисфагии возникает в сроки от нескольких дней до недели, что требует необходимости повторения процедур реканализации.

Начиная с 70-х годов XX века для длительного поддержания проходимости пищевода используются конструкции, устанавливаемые в участок его сужения при использовании эндоскопического оборудования (стенты). Установка стента является паллиативной мерой и обеспечивает поддержание проходимости пищевода [2, 4, 11–14, 16–18]. Кроме того, она позволяет проводить ле-

Дробязгин Е.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии, ведущий научный сотрудник центра онкологии, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru

Аникеева О.Ю. – к.м.н., зав. отделением радиотерапии, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

Половников Е.С. – к.м.н., рук. центра онкологии и радиохимирургии, e-mail: e_polovnikov@nricp.ru

Кудрявцев А.С. – торакальный хирург, онколог отделения радиотерапии, e-mail: kydas@mail.ru

Тевс К.С. – врач-радиолог отделения радиотерапии

Полякевич А.С. – д.м.н., доцент кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, e-mail: randonier@mail.ru

чение, направленное на регресс опухоли или замедление ее роста (фотодинамическая терапия, химиотерапия, конформная лучевая терапия) [1, 3, 5, 7, 9, 20, 21]. В литературе встречается термин «бридж-терапия» – временная установка стента на период предоперационной подготовки [2].

С целью оценки ближайших и отдаленных результатов стентирования при раке пищевода, кардии и пищеводных анастомозов определена эффективность купирования дисфагии опухолевого генеза, выполнено сравнение ближайших и отдаленных осложнений при использовании двух видов стентов (силиконовые, нитиноловые), а также изучена возможность применения конформной лучевой терапии после проведения стентирования пищевода и пищеводных анастомозов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники кафедры госпитальной и детской хирургии Новосибирского государственного медицинского университета в отделении торакальной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы с августа 2004 г. по декабрь 2014 г. и в центре отделения радиологии Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина стенты были установлены 166 пациентам (122 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 36 до 92 лет. В одном наблюдении стент устанавливался для предоперационной подготовки, в остальных случаях вмешательство носило паллиативный характер с возможностью последующего проведения

лучевой терапии у 25 пациентов. Распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса показано в табл. 1. Протяженность опухолевого процесса составляла от 2 до 15 см (табл. 2).

Всем пациентам перед выполнением эндоскопического исследования проводилась рентгеноскопия пищевода с бариевой взвесью или водорастворимым контрастным веществом. Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден во всех наблюдениях при гистологическом исследовании, выполненном на амбулаторном этапе или при обследовании в стационаре. Обязательным для выявления распространенности опухолевого процесса являлось выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости либо ультразвукового исследования органов брюшной полости.

При раке пищевода у большинства пациентов (65 из 95) выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак, а в 31 наблюдении – аденокарцинома. У большинства обследованных (75 из 166) диагностирована III или IV стадии заболевания, в том числе с наличием прорастания опухоли в трахею или бронхи, ткань легкого, кахексия, что делало невозможным выполнение радикального хирургического вмешательства. У 21 пациента диагностирована I или II стадии заболевания, но радикальное вмешательство не выполнено из-за тяжелой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, последствия острого нарушения мозгового кровообращения). При раке кардиаль-

Таблица 1

Локализация опухолевого процесса

Локализация	Число пациентов	
	n	%
Рак пищевода*, в том числе:	96	57,83
в верхней трети	6	6,25
в верхней и средней трети	10	10,41
в средней трети	16	16,67
в средней и нижней трети	23	23,96
в нижней трети	24	25,00
Рак кардиального отдела желудка с переходом на пищевод	44	26,5
Сдавление пищевода извне	8	4,81
Рецидив рака в зоне пищеводных анастомозов:		
после операции типа Lewis	5	3,01
после гастрэктомии	9	5,42
Рецидив рака пищевода после экстирпации пищевода с эзофагогастропластикой	4	2,4

Примечание. * – в том числе с прорастанием в трахею (у девяти пациентов) или бронхи (у одного), с возникновением пищеводно-респираторного соустья.

Таблица 2

Распределение пациентов по протяженности
опухолевого поражения

Протяженность опухолевого поражения	Число пациентов	
	<i>n</i>	%
От 2 до 5 см	48	20,91
От 5 до 7 см	68	40,96
От 7 до 9 см	33	20,12
От 9 до 12 см	12	7,22
От 12 до 14 см	5	10,79

ного желудка с переходом на пищевод во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома.

У 8 пациентов (4,81 %) рецидив злокачественной опухоли в области пищеводных анастомозов возник в течение первого года после радикально выполненной операции. В шести наблюдениях (3,61 %) рецидив роста опухоли с возникновением дисфагии отмечен в сроки от 1 года до 4 лет после ранее выполненного вмешательства. Все пациенты были оперированы в других лечебных учреждениях и поступали к нам в стационар с дисфагией. При проведении биопсии диагноз злокачественного новообразования был подтвержден.

Причиной сдавления пищевода извне были: метастатическое поражение лимфатических узлов средостения при раке легкого (три пациента), шейки матки (один человек) и молочной железы (трое больных). В одном наблюдении пищевод был сдавлен опухолью заднего средостения (лимфома). Во всех случаях диагноз подтвержден данными биопсии опухоли соответствующей локализации и компьютерной томографии органов грудной клетки, при которой в средостении определялись увеличенные в размерах лимфатические узлы, сдавливающие просвет пищевода с нарушением его проходимости.

Бужирование blastomatozного суженного участка по жесткой струне-проводнику перед имплантацией стента проводилось 125 пациентам (75,3 %) (при раке пищевода – 76, раке кардиального отдела желудка с переходом на пищевод – 30, рецидиве рака в зоне пищеводного анастомоза – 15, сдавлении пищевода извне – 4). У 116 пациентов (69,87 %) удалось установить струну и выполнить расширение просвета без сложностей. Осложнений при инструментальном расширении в наших наблюдениях не было.

У 120 пациентов (72,29 %) расширение проводилось непосредственно перед установкой стента до бужей 30–40 Fr (возможность проведения через участок сужения педиатрического или сред-

некалиберного аппаратов для замера протяженности участка сужения). У 41 больного (24,69 %) пищевод был проходим для педиатрического или среднекалиберного аппарата, и расширения его просвета не потребовалось.

В зависимости от вида используемых стентов выделены две группы: 22 пациентам 1-й группы в период с 2004 по 2006 г. имплантировали силиконовые стенты ОАО «МедСил», 144 больным 2-й группы с 2005 г. по настоящее время устанавливали саморасширяющиеся нитиноловые частично или полностью покрытые стенты. В первой группе пациентов для стентирования использовались стенты с наружным диаметром от 9 до 15 мм и длиной от 12 до 18 см, при этом предпочтение отдавалось стентам с диаметром 13 или 15 мм и длиной 12 или 15 см. При установке нитиноловых стентов чаще всего (в 141 случае) применялись стенты производства M.I. Tech (Республика Корея). Двум пациентам установлены стенты Boubella (ELLA-CS, Чешская Республика) и одному – производства Cook Medical Inc. (США). У 130 больных (76,31 %) применены полностью покрытые эндопротезы диаметром 22 мм, длиной 120 мм и более.

На этапе освоения методики вмешательства осуществлялись под рентгенологическим контролем по струне-проводнику с маркировкой границ сужения при помощи меток, которые приклеивались к коже. В последующем была выбрана следующая тактика: при локализации верхней границы опухоли на 3–4 см ниже глоточно-пищеводного перехода стентирование проводилось под рентген-эндоскопическим контролем. Во всех остальных ситуациях проведение и раскрытие стента в нужной позиции осуществлялись под эндоскопическим контролем, при этом верхний край стента располагался на 2–3 см выше верхнего края роста опухоли. Через 8–12 ч после установки проводился рентген-контроль проходимости и раскрытия стента. Преимуществом эндоскопической установки является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и врача.

Выписка из стационара проводилась на 2–3 сутки после установки стента под наблюдением онколога по месту жительства. В 141 случае лучевое лечение не проводилось из-за тяжести состояния, наличия пищеводно-респираторного соустья или нежелания пациента.

Начиная с 2011 г. в связи с открытием на территории НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина центра радиологии пациенты направлялись на консультацию врача-онколога НИИ патологии кровообращения для определения возможности проведения конформной лучевой терапии. За период с 2011 по 2014 г.

курс лучевого лечения в условиях данного центра проведен 25 пациентам (18 мужчин и 7 женщин в возрасте 54–77 лет, медиана возраста 62,7 года) с распространенными формами рака пищевода. Во всех наблюдениях проводилась стереотаксическая конформная дистанционная лучевая терапия.

Радикальное оперативное вмешательство было невозможно из-за тяжелой сопутствующей патологии, дефицита массы тела, связанного с дисфагией до установки стента. Перед проведением лучевой терапии всем пациентам проведено МСКТ грудной клетки с контрастированием на 32/64-срезовом томографе GE (США). Режим облучения и его объем определялся с учетом стадии заболевания, вовлеченности лимфатических узлов, расположении критических (здоровых) органов, тяжести соматической (сердечно-сосудистой) патологии.

Проведение лучевой терапии осуществлялось на стереотаксическом комплексе на базе линейного ускорителя Elekta Axesse (Швеция). В процессе предлучевой подготовки выполнялось дополнительное МСКТ-топометрическое исследование на 16-срезовом МСКТ сканере Toshiba LB (Япония) в аксиальной плоскости с толщиной среза не более 2 мм, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением (омнискан), угол наклона гентри 0°. Оконтуривание и совмещение изображений проводились на станции оконтуривания Focal Pro, расчет лечебного плана на планирующей системе Ergo ++.

Статистическую обработку полученных данных выполняли непараметрическими методами с вычислением критерия χ^2 . В том случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше или равна 5, для сравнения частот качественного показателя в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения в процессе установки стентов были у девяти пациентов (в случае применения силиконовых стентов – у двух, нитиноловых – у семи). При использовании силиконовых стентов в одном наблюдении стент не удалось установить в нужную позицию из-за ригидности участка опухолевого поражения. В другом наблюдении произошла перфорация пищевода в зоне опухоли, что потребовало дренирования средостения и гастростомии. При использовании нитиноловых стентов все ситуации были связаны с их недостаточно корректной установкой (менее 2 см выше верхнего или нижнего края опухолевого роста). Путем подтягивания за лассо вверх (шесть случаев) и вниз (один случай) стенты были установлены в адекватную позицию.

Питание у всех пациентов начато с первых суток после установки стента. Предпочтение отдавалось смесям для энтерального питания. Обязательным являлось проведение рентгеноскопии пищевода с желудка водорастворимым контрастным веществом для оценки раскрытия стента и его проходимости. Данное исследование выполнено всем пациентам через сутки после его имплантации.

После установки стента у 37 пациентов в сроки от 1 суток до 2 лет возникли осложнения, структура которых представлена в табл. 3. При имплантации силиконовых стентов все осложнения развились в течение первых двух недель после вмешательства. Миграция была только выше участка сужения и связана с рвотой. Причиной обструкции стента явилась его закупорка пищей из-за нарушения режима питания при использовании стентов малого наружного диаметра (13 мм). Через двое суток после вмешательства возникла эмпиема плевры вследствие надрыва опухоли по

Таблица 3

Осложнения, возникшие после стентирования пищевода и пищеводных анастомозов

Осложнение	Силиконовый стент		Нитиноловый стент		p
	n	%	n	%	
Миграция стента выше стеноза	4	18,2	2	1,4	0,08
Миграция стента ниже стеноза	0	0	7	4,2	
Эмпиема плевры	1	4,5	0	0	0,13
Обструкция стента	2	9,0	1	0,7	0,05
Разрушение покрытия стента, разрушение стента	0	0	5	3,5	0,49
Перелом и миграция фрагментов стента	0	0	2	1,4	0,75
Выраженный болевой синдром	1	4,5	1	0,7	0,26
Продолженный рост опухоли с обрастанием или врастанием опухоли в стент	0	0	11	7,4	0,22

левой боковой стенке и миграции стента в зону сужения. При миграции стентов проводилось их удаление, бужирование суженного участка и релаксирование, в случае с пациентом с эмпиемой плевры – удаление стента, дренирование плевральной полости с последующим стентированием нитиноловым стентом. Обструкцию разрешили с использованием фибробронхоскопа, петли для полипэктомии и щипцов для бронхоскопа.

При использовании нитиноловых стентов миграция возникала в первые 10–12 дней с момента установки и в большинстве случаев носила частичный характер, у четырех из девяти пациентов миграция произошла в первые сутки. В двух случаях стент полностью находился в желудке, в двух миграция носила частичный характер. По нашему мнению, причиной дислокации явилась мягкая консистенция опухоли, что не позволило стенту удержаться в нужном участке. В двух наблюдениях стент был установлен в нужную позицию при помощи подтягивания за нить. При нахождении стента в желудке у одного пациента после предварительного бужирования суженного участка пищевода произведена его повторная установка в нужную позицию, еще в одном наблюдении удалить стент не удалось, что потребовало повторного стентирования.

Во всех наблюдениях у пациентов были жалобы на болевой синдром различной интенсивности, который проходил в сроки от 2 до 5 суток после имплантации стента. У двух пациентов отмечался выраженный болевой синдром, который не купировался введением наркотических анальгетиков. В обоих случаях стенты были установлены таким образом, что их верхний край располагался на уровне глоточно-пищеводного перехода. Это обстоятельство потребовало удаления стента и установки назогастрального зонда.

У 24 больных (использование нитиноловых стентов) осложнения возникли в сроки от 2 недель до 2 лет. При дислокации стента ниже участка стеноза в одном случае он был подтянут вверх, в двух случаях удалялся с последующей установкой стента большего диаметра.

У пяти пациентов в сроки от 2 до 10 месяцев после стентирования произошла фрагментация стентов, у двух при опухолях кардиального отдела желудка с переходом на пищевод дистальная часть стента мигрировала в желудок (1) и его культию (1). Причинами подобных ситуаций служило использование сегментированных стентов, которые обладают большей гибкостью, но при этом больше подвержены разрушению. В настоящее время мы используем только цельноплетенные стенты. В обоих случаях фрагменты стентов, расположенные выше кардии, удалялись. В од-

ном наблюдении фрагмент оставлен в желудке в связи с невозможностью удаления и отсутствием препятствий для прохождения пищи. Для восстановления перорального приема пищи выполнена повторная установка стентов. При частичной фрагментации стента без повреждения его полимерного покрытия (один пациент) показаний к удалению стента не было.

При обрастании (8 человек) или врастании опухоли в просвет стента (три случая), сопровождающихся рецидивом дисфагии, выполнялось стентирование по типу «стент-в-стент». Этот вид вмешательства проводился в сроки от 2 до 24 месяцев после первого (двум пациентам дважды), формированием трахеопищеводного свища за счет распада опухоли (один случай). У двух пациентов через 4 и 6 месяцев после установки стента на фоне роста опухоли, прорастания ее в трахею или сдавлении трахеи извне потребовалась установка стента в трахею.

Отмечено, что при использовании нитиноловых стентов могут происходить специфические осложнения, связанные с особенностями их конструкций (перелом, фрагментация стента, отслойка покрытия стента).

Проведение данного курса лучевой терапии не потребовало его расщепления. Радикальный курс лечения проведен у всех больных. Выраженность лучевых реакций была минимальная. Таких грозных осложнений, как перфорация пищевода и кровотечение из-за распада опухоли, отмечено не было. Благодаря четкому планированию зоны облучения и распределению на область опухоли воздействие на сердце и легкие было минимальным и не привело к возникновению осложнений со стороны сердца и легких. Лучевая токсичность не превышала II–III степень по шкале RTOG. Основными задачами при проведении данного метода лечения были купирование общеинтоксикационного и болевого синдромов, предупреждение возникновения эзофагита и пневмонита, медикаментозная коррекция сопутствующей патологии при ее выраженности. Для этого использовалась инфузионно-интоксикационная терапия в стандартных схемах, обволакивающие препараты перед приемом пищи, по показаниям обезболивающие препараты (спазмолитические, нестероидные противовоспалительные). Несмотря на восстановление проходимости пораженного сегмента верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, важной задачей являлось обеспечение адекватного пищевого рациона из-за выраженной кахексии, связанной с нарушением питания до выполнения стентирования. Предпочтение отдавалось использованию смесей для энтерального питания методом сиппинга. Паци-

енты принимали жидкую и полужидкую пищу с температурой не выше 40 °С, большое количество жидкости во время и после приема пищи, ситуационно использовались противорвотные препараты. При наличии гнойного эндобронхита назначались антибактериальные препараты с учетом чувствительности, муколитики. После выписки из стационара рекомендовалось продолжить прием обволакивающих, обезболивающих и противорвотных препаратов, прием жидкой и полужидкой легко усваиваемой пищи в течение 2–3 недель. Продолжительность жизни больных составила от 2 дней до 27 месяцев: без использования конформной лучевой терапии – от 2 дней до 1 года (141 пациент), при ее использовании – от 1 до 27 месяцев (25 человек). При этом у большинства пациентов (16 из 25) продолжительность жизни составила от 9 до 27 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопические методы восстановления проходимости пищевода и пищеводных анастомозов эффективны и безопасны и имеют малую частоту осложнений.

2. Саморасправляющиеся стенты использовать предпочтительно из-за меньшего числа и выраженности осложнений в процессе установки.

3. Последующее проведение лучевой терапии не вызывает выраженных лучевых реакций и позволяет проводить лечение без прерывания курса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Амелина М.А. Первый опыт применения саморасправляющихся металлических стентов при инкурабельных поражениях пищевода и пищеводных анастомозов // Сб. тез. XII Московского междунар. конгр. по эндоскопической хирургии. М., 2008. 108–111.

2. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Галлингер Ю.И., Пермяков Б.В. Выбор способа эндоскопического протезирования бластоматозных поражений пищевода, кардии и пищеводных анастомозов саморасправляющимися стентами // Вестн. хирургич. гастроэнтерологии. 2011. (2). 14–26.

3. Новиков В.Н., Ложкина Н.В. Стентирование пищевода и пищеводных анастомозов при неопластических стенозах // Вестн. хирургии. 2014. 173. (2). 14–17

4. Соколов В.В. Эндопротезирование при злокачественной стриктуре пищевода и кардии // Клинические технологии. 2007. (1). 16.

5. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки // Сиб. онкол. журн. 2009. (6). 58–61.

6. Чусов В.И. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 128–168.

7. Adamson D., Blazeby J., Nelson A. et al. Palliative radiotherapy in addition to self-expanding metal stent for improving dysphagia and survival in advanced oesophageal cancer (ROCS: Radiotherapy after Oesophageal Cancer Stenting): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2014. 15. 402.

8. Balázs A., Kokas P., Lukovich P., Kupcsulik P. Palliative management of malignant oesophageal strictures with endoprosthesis implantation – 25 years experience // *Magy Seb*. 2011. 64. (6). 267–276.

9. Bergquist H., Wenger U., Johnsson E. et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial // *Dis. Esophagus*. 2005. 18. 131–139.

10. Berger B., Belka C. Evidence-based radiation oncology: Oesophagus // *Radiother. Oncol*. 2009. 92. 276–290.

11. Bjerring O.S., Pless T., Fristrup C., Mortensen M.B. Acceptable results after self-expanding metallic stent treatment for dysphagia in non-resectable oesophageal cancer // *Dan. Med. J*. 2012. 59. A4459.

12. Carmelo B. Stents in the digestive tract: state of the art // *Rev. Gastroenterol. Peru*. 2013. 33(1). 43–51.

13. Dubez A., Watson T.J., Raymond D.P. et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 cases on a thoracic surgical service // *Ann. Thorac. Surg*. 2011. 92. (6). 2028–2032.

14. Freeman R.K., Ascoti A.J., Mahidhara R.J. Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma // *Surg. Clin. North. Am*. 2012. 92. (5). 1337–1351.

15. Goenka M.K., White R.E. Esophageal stenting in cancer therapy // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2014. 1325. 89–95.

16. Kochar R., Shah N. Enteral stents: from esophagus to colon // *Gastrointest. Endosc*. 2013. 78. (6). 913–918.

17. Lagergren J., Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma // *C.A. Cancer J. Clin*. 2013. 63. (4). 232–248.

18. Martinez J.C., Puc M.M., Quiros R.M. Esophageal stenting in the setting of malignancy // *ISRN Gastroenterol*. 2011. 2011. ID 719575.

19. Massey S. Esophageal cancer and palliation of dysphagia // *Clin. J. Oncol. Nurs*. 2011. 15. (3). 327–329.

20. Rueth N.M., Shaw D., D’Cunha J. et al. Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia // *Ann. Surg. Oncol*. 2012. 19. (13). 4223–4228.

21. Seitz J., Giovannini M., Padaut-Cesana J. et al. (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy // Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy Cancer. 1990. 66. 214–219.

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT DYSPHAGIA

**Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2,3}, Yuri Vladimirovich CHIKINEV^{1,3},
Olga Yur'evna ANIKEEVA², Evgeniy Sergeevich POLOVNIKOV²,
Aleksandr Sergeevich KUDRYAVTSEV², Korney Sergeevich TEVS²,
Aleksey Stanislavovich POLYAKEVICH¹**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. EN Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

³ *Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
6300087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130*

The aim of the study was the evaluation of the results of esophageal and esophageal anastomosis stenting and the use of conformal radiation therapy after stent insertion. Materials and methods: esophageal and esophageal anastomosis stenting has been conducted in 166 patients (radiation therapy has been carried out in 25 of them). Results: restoration of patency of the esophagus was achieved in 164 patients. Radiation therapy was performed without complications and splitting the doze. Life expectancy after stenting was from 2 weeks to 2 years.

Key words: esophageal stenting, cancer of esophagus, conformal radiation therapy, complications of esophageal stenting.

Droblyazgin E.A. – doctor of medical sciences, professor of department of hospital and children's surgery, endoscopist of department of thoracic surgery, leading researcher, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Chikinev Yu.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital and children's surgery, thoracic surgeon of department of thoracic surgery, e-mail: chikinev@inbox.ru

Anikeeva O.Yu. – candidate of medical sciences, head of the radiotherapy ward, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

Polovnikov E.S. – candidate of medical sciences, head of center for oncology and radiosurgery, e-mail: e_polovnikov@nricp.ru

Kudryavtsev A.S. – thoracic surgeon, oncologist of the radiotherapy ward, e-mail: kydas@mail.ru

Tevs K.S. – radiologist of the radiotherapy ward

Polyakevich A.S. – doctor of medical sciences, assistant of professor of department of hospital and children's surgery, e-mail: randonier@mail.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Алексей Геннадьевич ШУШАРИН¹, Марина Павловна ПОЛОВИНКА¹,
Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО²

¹ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

² ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Цель работы. Сравнение результатов и оценка эффективности внедренных в клиническую практику методик консервативного лечения пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости. Материал и методы. В работе представлены результаты консервативного лечения 328 пациентов с ранними стадиями асептического некроза, которым проводились курсы внутрисуставных инъекций перфторана (1-я группа) или лекарственной смеси перфторана и димексида (2-я группа) под контролем УЗИ. Клинико-функциональное состояние тазобедренного сустава оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) до лечения, через 6, 12, 24, 36 мес. Результаты и их обсуждение. В 1-й группе через 36 мес. от начала лечения деструктивные процессы в суставе были остановлены у 91 (89,2 %) пациента, у 46 (45,1 %) пациентов по данным магнитно-резонансной томографии отмечался асептический некроз в стадии восстановления; показатели шкалы Харриса выросли в среднем на 38,8 балла у пациентов с I стадией болезни. Во 2-й группе пациентов значительное снижение болевого синдрома уже в процессе первого курса лечения привело к лучшей динамике по шкале Харриса. В сроки наблюдения 36 мес. показатели шкалы Харриса выросли в среднем на 46,5 и 46,7 балла у пациентов с II и I стадиями асептического некроза соответственно. Таким образом, патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями асептического некроза, направленное на устранение ишемии в суставе, значительно улучшает функциональный статус больных, что отражается в снижении скорости деструктивных процессов и сохранении формы головки бедренной кости у большинства пациентов.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, асептический некроз головки бедренной кости, консервативное лечение, внутрисуставные инъекции под контролем УЗИ, перфторан, димексид.

Остеонекроз, или асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), представляет собой тяжелое дегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью остеоцитов и отеком костного мозга, вызванным недостаточным кровоснабжением пораженного сегмента субхондральной кости. Хотя факторы риска для развития АНГБК определены, этиология и патогенез остеонекроза остаются неясными. Наиболее часто выделяемые факторы риска включают длительное применение кортикостероидов, избыточное употребление алкоголя, травмы и нарушение коагуляционных свойств крови [24, 27]. Скорее всего, смерть костных клеток является конечным результатом одного или нескольких патогенетических механизмов,

действующих по отдельности или синергически и включающих ишемию, прямую клеточную токсичность при воспалении или инфекции, а также измененную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [17, 21].

Проблема лечения АНГБК вызывает неослабевающий интерес специалистов, так как этой болезнью страдают пациенты в наиболее трудоспособном возрасте 20–50 лет. Трудности ранней диагностики, стремительное развитие болезни у молодых пациентов приводят к ранней инвалидизации [7].

Точная ранняя диагностика АНГБК возможна, как правило, только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Размеры и лока-

Шушарин А.Г. – к.м.н., зав. лабораторией восстановительной медицины Центра новых медицинских технологий, доцент по специальности, e-mail: shurin54@yandex.ru

Половинка М.П. – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительной медицины Центра новых медицинских технологий, доцент по специальности, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru

Прохоренко В.М. – д.м.н., зам. директора по научно-лечебной работе, научный руководитель клиники эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, проф., e-mail: vprohorenko@niito.ru

лизация поражения являются прогностическими факторами для предсказания прогрессирования заболевания, которые лучше всего оценивать с помощью МРТ [4, 22]. Во многих случаях начало АНГБК может быть безболезненным, а потому пациенты обращаются к специалистам с запозданием, и диагностика проводится на более поздних стадиях развития процесса. Значительное поражение головки бедренной кости у пациентов с АНГБК, даже в стадии предколлапса, приводит к постоянному болевому синдрому, ограничению подвижности в тазобедренном суставе (ТБС) и, соответственно, к значительному снижению качества жизни пациента.

Эффективность консервативного медикаментозного лечения АНГБК с применением фармакологических агентов и физиотерапевтических методов большинством медиков считается малоэффективной. Однако, на наш взгляд, этот вопрос требует дальнейшего изучения в связи с развитием новых медицинских технологий. Сохранение головки бедренной кости на ранних стадиях развития АНГБК, особенно у молодых пациентов, может быть предпринято при подборе оптимальной комплексной методики консервативного лечения, с целевой доставкой препаратов разнонаправленного действия – улучшающих кровообращение в суставе, уменьшающих воспалительный процесс, улучшающих регенеративные процессы – непосредственно в зону деструкции с использованием аппаратного контроля. С 2009 по 2014 г. нами были разработаны методики консервативного лечения больных с АНГБК, включающие на ключевой стадии внутрисуставное введение перфторана (ПФ) [9, 10] или лекарственной смеси ПФ и димексида (ДМСО) [15] в полость ТБС прямой навигацией под контролем УЗИ.

Цель работы – сравнение результатов и оценка эффективности внедренных в клиническую практику методик консервативного лечения пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 328 пациентов, проживающих на территории Западной и Восточной Сибири, которым проводилось комплексное лечение АНГБК в Центре новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН по новой авторской технологии с применением внутрисуставных инъекций под контролем УЗИ. В исследовании участвовали в основном больные с I и II стадией АНГБК, в том числе: пациенты с АНГБК в сочетании с коксартрозом [14], с АНГБК на

фоне остеопороза [26], пациенты с АНГБК после перенесенной беременности, пациенты с АНГБК после проведенной операции эндопротезирования [13], пациенты с АНГБК на фоне хронизированных инфекций – генитального герпеса [12], не диагностированного боррелиоза, грибковых инфекций, пациенты с нарушением коагуляционных свойств крови [11]. Возраст больных составлял 32–76 лет (в среднем 45,6 года). Критериями включения в исследование были достоверный диагноз АНГБК, верифицированный в соответствии с критериями ACRO (Association Research Circulation Osseous) [16], и отсутствие хронической сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

По данным МРТ или рентгенологического исследования у 173 (52,7 %) больных наблюдались множественные очаги субхондральной деструкции с мелкокистозными изменениями в структуре. Следует отметить, что стадия некроза I C и II C, с поражением головки бедренной кости ≥ 30 %, наблюдалась только у 27 (8,2 %) пациентов, все они находились в ожидании плановой операции эндопротезирования. Критериями исключения были беременность, острая инфекция и хроническая инфекция в стадии обострения, онкологические заболевания, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Большая часть пациентов (82,3 %) получали по два курса внутрисуставных (в/с) инъекций в год. Инъекции в ТБС осуществляли, как описано ранее [9, 10, 15], под контролем УЗИ (EUB-8500, «Hitachi», Япония) из двух позиций: 1-я позиция – препарат вводили в полость сустава латеральным доступом, при положении пациента лежа на боку; 2-я позиция – препарат вводили в полость сустава медиальным доступом, при положении пациента лежа на спине через паховую область. Препараты вводили по 4–5 мл 3–5 раз в неделю в течение 1–2 месяцев. Доступ для в/с введения определяли индивидуально с учетом данных рентгеновских снимков и МРТ пациента, как можно ближе к очагу некроза. Пациенты 1-й группы (102 человека) получали курсы в/с инъекций ПФ (производитель ОАО «НП Перфторан», Россия) [10], пациенты 2-й группы (226 человек) – смеси ПФ с димексидом (15 % по массе) [15].

Клинико-функциональное состояние ТБС оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) [18] до лечения, через 6, 12, 24, 36 мес. Объек-

тивизация морфологических изменений в ТБС до лечения, в процессе и после лечения проводилась по данным рентгеновских снимков и МРТ пораженного сустава. Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel», различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В/с инъекции ПФ и смеси ПФ + ДМСО в ТБС под контролем УЗИ в течение всего периода наблюдений хорошо переносились всеми пациентами. Некоторых пациентов 2-й группы несколько раздражал запах ДМСО, который сохранялся в течение примерно 1 ч после проведенной инъекции. Однако во 2-й группе уже в процессе первого курса лечения практически снимался болевой синдром, что отразилось на показателях клинко-функциональной шкалы Харриса, которые отражены на рисунке.

Через 6 мес. от начала лечения функциональный статус больных по шкале Харриса улучшился в среднем на 21,2 и 20,1 балла у пациентов 1-й группы с I и II стадиями АНГБК соответственно. Те же показатели у пациентов 2-й группы, которым вводили смесь ПФ + ДМСО, возросли соответственно на 34,5 и 33,9 балла. Разница показателей между 1-й и 2-й группами статистически значимая. Практически все пациенты 1-й группы со II стадией АНГБК в течение первых 12 мес. дополнительно принимали обезболивающие или нестероидные противовоспалительные препараты, так как наряду с улучшением подвижности в ТБС болевой синдром не был снят полностью.

Положительные результаты в 1-й группе через 36 мес. от начала лечения ПФ были получены у 91 (89,2 %) пациента, деструктивные процессы в суставе были остановлены; у 46 (45,1 %) пациентов по данным МРТ отмечался АНГБК в стадии восстановления. Следует отметить, что в 1-й группе пациентов с I стадией АНГБК в сроки наблюдения 36 мес. показатели шкалы Харриса выросли в среднем на 38,8 балла, что может быть оценено как хороший результат лечения; аналогичные результаты в 1-й группе у пациентов с II стадией АНГБК составляют 32,6 балла, что может быть оценено как удовлетворительный результат лечения.

Во 2-й группе пациентов (ПФ + ДМСО) значительное снижение болевого синдрома уже в процессе первого курса в/с инъекций привело к лучшей динамике клинко-функционального состояния ТБС по шкале Харриса (см. рисунок). Следует отметить, что различия в оценке функ-

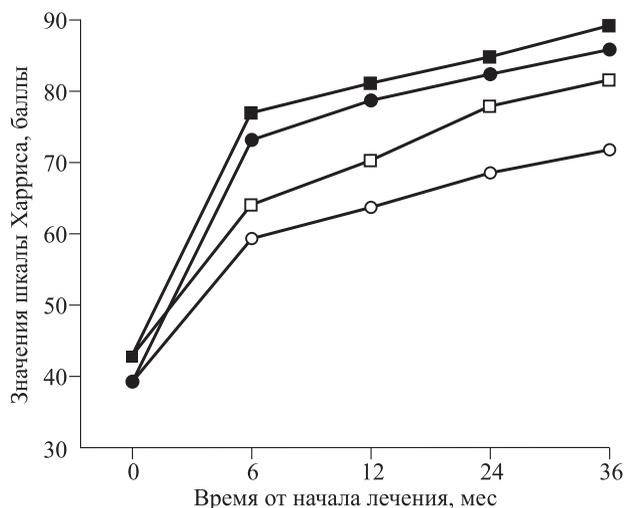


Рис. Динамика показателей шкалы Харриса в процессе лечения пациентов со II стадиями АНГБК перфтораном (1-я группа, белые символы) и смесью ПФ + ДМСО (2-я группа, черные символы)

ционального статуса больных по шкале Харриса у пациентов 2-й группы не достоверны между пациентами с I и II стадиями АНГБК; в сроки наблюдения 36 мес. соответствующие показатели выросли в среднем на 46,7 и 46,5 балла, что может быть оценено как хороший результат лечения. Достоверные различия функционального статуса между пациентами 2-й группы и пациентами 1-й группы со II стадией АНГБК сохраняются на всем протяжении 36-месячных наблюдений.

Таким образом, у пациентов 2-й группы (ПФ + ДМСО) наблюдалось значительное снижение болевого синдрома: в результате проведенного лечения у 179 человек (79,2 %) болевой синдром был купирован уже после первого курса инъекций ПФ с ДМСО. У 204 пациентов (90,2 %) в сроки наблюдения 36 мес. по данным МРТ деструктивные процессы были остановлены, у 105 (46,5 %) наблюдался АНГБК в стадии восстановления. Ни один из больных не сообщил об ухудшении состояния или о каких-либо серьезных побочных эффектах проведенного лечения.

Анализ приведенных выше результатов показывает, что проведение курсов в/с инъекций и ПФ (1-я группа) и смеси ПФ + ДМСО дает сравнимые результаты по стимуляции регенеративных процессов в области АНГБК. Однако значительное снижение болевого синдрома при проведении лечения во 2-й группе позволяет пациентам отказаться от дополнительного использования анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, что в значительной степени способствует повышению качества жизни больных.

Разработанный подход к использованию ПФ при лечении АНГБК имеет следующее обоснование. ПФ, кровезаменитель с газотранспортной функцией, зарегистрирован и официально применяется в клинике с 1996 г., обладает многофункциональным действием [3]. Основные аспекты действия препарата ПФ, которые нас заинтересовали, следующие: 1) улучшение метаболизма и газообмена на уровне тканей, 2) улучшение кровотока вплоть до периферической микроциркуляции, 3) мембраностабилизирующий эффект, 2) сорбционные и диуретические свойства.

В литературе имеется ряд данных по использованию ПФ для восстановления регионального кровотока при заболеваниях сосудов нижних конечностей. Показано, что препарат эффективен при ишемии конечностей практически независимо от этиологии ангиопатии: при сахарном диабете, атеросклерозе, эндартериите, посттравматическом и послеоперационном отеке тканей [2, 8]. Возможно, что длительное сохранение эффекта действия ПФ связано с его влиянием на реологические свойства крови и улучшение структурно-функционального состояния мембран эритроцитов [1, 6].

Данные по введению ПФ в ТБС для лечения АНГБК до наших исследований в научной медицинской литературе отсутствовали, хотя именно в этом случае можно было ожидать дополнительной оксигенации, а следовательно, снижения степени гипоксии в тканях. Целевая доставка ПФ непосредственно в область некроза под контролем УЗИ снижает медикаментозную нагрузку на организм пациента, а потому разработанный метод лечения АНГБК эффективен и безопасен для больного.

Новым и оригинальным в проведенном исследовании было применение для внутрисуставных инъекций смеси ПФ с ДМСО, выбор последнего был не случаен – ДМСО является мощным противовоспалительным средством. Препарат характеризуется низкой токсичностью, вводится перорально, внутривенно, подкожно и другими способами [25]. Описано его применение в виде внутривенных инъекций при ишемических состояниях различной этиологии [19], в онкологии применяют внутриопухолевые инъекции ДМСО в смеси с противораковыми препаратами [5], его используют для внутривенного введения при лечении интерстициального цистита [23]. Внутрисуставные инъекции глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в сочетании с декстрозой и ДМСО значительно уменьшают хроническую боль у пациентов с остеохондрозом [20].

Худшая динамика показателей шкалы Харриса (см. рисунок) у пациентов 1-й группы связана

с сохранением умеренного болевого синдрома у большинства больных. На наш взгляд, обезболивающий и противовоспалительный эффект лечения обусловлен свойствами ДМСО и его способностью усиливать противоишемическую активность ПФ. ДМСО обладает антикоагулянтным действием, вводится внутривенно в виде 10–20%-го раствора, подавляет агрегацию тромбоцитов, нормализует процесс фибринообразования, что улучшает тканевую трофику, применяется при лечении инсультов и травм головного и спинного мозга [19, 25].

После проведенного нами лечения 13 больным (3,9 %; стадии АНГБК – I С, II С) было выполнено плановое эндопротезирование ТБС. У этих пациентов развитие некротического процесса было остановлено, боли значительно уменьшились, однако вследствие большой величины области поражения головки бедренной кости ($\geq 30\%$) выбором пациентов была операция эндопротезирования. В то же время 42 пациента (12,8 %) с АНГБК в результате проведения курсов инъекций ПФ или ПФ + ДМСО отказались от запланированной операции эндопротезирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями АНГБК, направленное на устранение ишемии в ТБС, с использованием внутрисуставных инъекций, особенно смеси ПФ + ДМСО под контролем УЗИ, значительно улучшает функциональный статус больных, позволяет отсрочить проведение операции эндопротезирования. Разработанные способы лечения могут применяться как в отделениях больниц, так и при амбулаторном лечении пациентов с АНГБК I и II стадиями. В исключительных случаях, при отказе пациента от операции эндопротезирования, разработанный способ лечения АНГБК может применяться и у пациентов с более поздними стадиями развития некротического процесса. Лечение АНГБК ПФ и ПФ + ДМСО может проводиться на фоне системной терапии у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусев А.А. Влияние перфторана на реологические свойства крови у больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда // Клинический геронтолог. 2009. 15. (3). 55–59.
2. Аскерханов Г.Р., Шахназаров А.М., Закариев М.З. и др. Применение эмульсии перфторана в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. 13. (4). 33–37.

3. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я. и др. Краткий обзор клинического применения перфторана // Medline.ru. 2001. (2). 30–36.
4. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. МРТ-диагностика остеонекроза // Мед. визуализация. 2009. (4). 13–19.
5. Григорович Н.А., Дорофтиенко С.Ф., Григорович Т.М. Клиническое применение препарата димексид // Мед. новости. 2009. (16). www/Grigorovich-oglog.info
6. Кармен Н.Б., Милютин Н.П., Орлов А.А. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов и его коррекция перфтораном // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. 139. (5). 517–519.
7. Макушин В.Д., Сафонов В.А., Данилова И.М. и др. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых // Гений ортопедии. 2003. (1). 125–129.
8. Сорока В.В., Нохрин С.П., Андрейчук К.А. и др. Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. 12. (4). 17–27.
9. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Махотин А.А. и др. Опыт лечения асептического некроза головки бедренной кости перфтораном // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. 8. (2). 127–129.
10. Пат. 2426564 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / А.Г. Шушарин, В.Г. Куликов, Г.И. Лифшиц и др.; опубл. 20.08.2011.
11. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. и др. Лечение асептического некроза ТБС с применением локальной инъекционной терапии под УЗ-контролем // Соврем. проблемы науки и образования. 2012. (4). www.science-education.ru
12. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. и др. Случай асептического некроза головки бедренной кости у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом // Междунар. журн. прикл. и фундам. исследований. 2012. (4). 28–29.
13. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. и др. Опыт лечения асептического некроза головки бедренной кости, стартовавшего после операции протезирования // Междунар. журн. прикл. и фундам. исследований. 2012 (4). 44–46.
14. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. и др. Комплексный подход к лечению асептического некроза головки бедренной кости // Фундаментальные исследования. 2012. 8. (1). 193–196.
15. Пат. 2487736 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / А.Г. Шушарин, М.П. Половинка, В.В. Морозов; опубл. 20.07.2013.
16. ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification // ARCO News. 1992. (4). 41–6.
17. Babis G.C., Sakellariou V., Parvizi J. et al. Osteonecrosis of the femoral head // Orthopedics. 2011. 34. (1). 39–47.
18. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. 1969. 51. (4). 737–755.
19. Jacob S.W., Torre J.C. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage // Pharm. Reports. 2009. (61). 225–235.
20. Klein R.G., Eek B.C.J., O'Neill C.W. et al. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. 2003. 3. (3). 220–226.
21. Lee J.S., Lee J.S., Roh H.L. et al. Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Comparative analysis according to the risk factor // J. Orthop. Res. 2006. 24. (4). 604–609.
22. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment // Eur. J. Radiol. 2007. 63. (1). 16–28.
23. Parkin J., Shea C., Sant G. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis – a practical approach // Urology. 1997. 49. (5, Suppl.). 105–107.
24. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 1. Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // Cur. Orthop. 2007. 21. (6). 457–463.
25. Santos N.C., Figueira-Coelho J., Martins-Silva J. et al. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects // Biochem. Pharmacol. 2003. (65). 1035–1041.
26. Shusharin A.G., Polovinka M.P., Prokhorenko V.V. et al. Experience of treatment osteonecrosis of femoral head // 10th Int. Conf. on Bone and Mineral Research & 12th Int. Osteoporosis Symp. Xian, 2012. N 062.
27. Zalavras C.G., Lieberman J.R. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2014. 22. (7). 455–464.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Alexey Gennad'evich SHUSHARIN¹, Marina Pavlovna POLOVINKA¹, Valeriy Mikhaylovich PROKHORENKO²

¹ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 8*

² *Institute of Traumatology and Orhtopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

The research objective. Comparison of the results and evaluation of the effectiveness of implemented into clinical practice methods of conservative treatment of patients with aseptic necrosis of the femoral head. Material and methods. The paper presents the results of conservative treatment of 328 patients with early stages of avascular necrosis underwent the courses of intra-articular injections of perftoran (group 1) or drug mixture perftoran – dimexide (group 2) under ultrasound guidance. Clinical and functional condition of the hip joint was evaluated on the Harris Hip Score at baseline and after 6, 12, 24, 36 months. Results and discussion. In group 1, after 36 months of starting treatment destructive processes in the joint were stopped in 91 (89.2 %) patients, aseptic necrosis in the reduction stage was revealed by MRI in 46 (45.1 %) patients; Harris hip score increased by an average of 38.8 points in patients with stage I disease. In the 2nd group of patients the significant reduction in pain as early as during the first course of treatment led to better dynamics by Harris scale. In periods of observation Harris hip score increased by an average of 46.5 and 46.7 points in patients with II and I stage of avascular necrosis, respectively. Thus, the pathogenesis based treatment of patients with early stage of avascular necrosis, aimed at addressing ischemia in the joint, improves functional status of patients, which is reflected in the reduction in the rate of destructive processes and maintaining the shape of the femoral head in most patients.

Key words: hip, aseptic necrosis of the femoral head, conservative treatment, intra-articular injections under ultrasound, perftoran, dimexide.

Shusharin A.G. – candidate of medical sciences, head of the laboratory of regenerative medicine, assistant professor, e-mail: shurin54@yandex.ru

Polovinka M.P. – candidate of chemical sciences, senior researcher of the laboratory of regenerative medicine, assistant professor, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru

Prokhorenko V.M. – doctor of medical sciences, deputy director for research and clinical work, scientific director of the clinic of arthroplasty and endoscopic, professor, e-mail: vprohorenko@niito.ru

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Александр Александрович ЗАВЬЯЛОВ^{1,2}, Алексей Юрьевич ДОБРОДЕЕВ¹,
Сергей Александрович ТУЗИКОВ^{1,2}

¹ ФГБНУ Томский научно-исследовательский институт онкологии (Томский НИИ онкологии)
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Изучено качество жизни у 140 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии на этапах комбинированного лечения, включающего неoadъювантную химиотерапию по схеме паклитаксел/карбоплатин, радикальную операцию и интраоперационную лучевую терапию (однократная доза 15 Гр) на фоне радиосенсибилизации цисплатином. Для оценки качества жизни использовались опросники EORTC QLQ-30 (version 3.0) и EORTC QLQ-LC13. Установлено, что качество жизни определяется проводимыми курсами химиотерапии и объемом оперативного вмешательства. Неoadъювантная химиотерапия повышает физическое функционирование и общий статус здоровья относительно показателей до начала лечения на 8,8 и 10,5 % соответственно. После выполнения хирургического лечения функциональные показатели качества жизни зависят от объема операции: при пневмонэктомии результаты были хуже ($53,7 \pm 5,5$ %), чем при резекции легкого ($66,0 \pm 4,8$ %). Интраоперационная лучевая терапия в однократной дозе 15 Гр, радиосенсибилизация цисплатином статистически значимого влияния на показатели качества жизни не оказали. Заключительный этап реабилитации после проведенного комбинированного лечения происходит в интервале до 12 месяцев.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, качество жизни.

В России в настоящее время рак легкого относится к злокачественным новообразованиям, занимающим лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [3, 6]. Его самым распространенным морфологическим гистотипом является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Наиболее часто НМРЛ диагностируется в виде распространенного опухолевого процесса и только 10–20 % больных могут быть оперированы, радикальная операция возможна лишь у 70–80 % из них [1, 3]. При этом даже после радикальных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость больных с III стадией составляет только 11–23 %. Перспективы улучшения результатов терапии неразрывно связаны с использованием комбинированного лечения, в котором радикальная операция является одним из этапов [4, 8]. Использование современ-

ных схем химиотерапевтического воздействия в сочетании с различными вариантами лучевой терапии позволяет существенно повысить отдаленные результаты лечения [1, 9, 10]. В ФГБНУ Томский НИИ онкологии успешно применяется интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении солидных опухолей, в том числе рака легкого. Использование интраоперационного облучения ложа удаленной опухоли и зон регионарного метастазирования позволяет значительно снизить частоту местных рецидивов, не оказывая существенного влияния на частоту и характер послеоперационных осложнений [5, 8].

На современном этапе развития клинической онкологии результаты лечения больных оцениваются с учетом не только показателей выживаемости, но и качества жизни (КЖ) [2, 7, 11], которому уделяется огромное внимание, особенно в услови-

Завьялов А.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отделения,
e-mail: zavyalovaa@oncology.tomsk.ru

Добродеев А.Ю. – д.м.н., ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отделения,
e-mail: dobrodeevaju@oncology.tomsk.ru

Тузиков С.А. – д.м.н., проф., руководитель торакоабдоминального отделения,
e-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru

ях проведения комбинированного лечения. Оценка КЖ представляет собой метод изучения состояния больного, основанный на его субъективном восприятии и дающий интегрально-цифровую характеристику физического, психологического и социального функционирования. Полученные таким образом сведения дают информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию и в итоге помогают в выборе правильной стратегии лечения [12].

Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости проводимого лечения путем изучения показателей качества жизни пациентов на этапах комбинированного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 140 больных, которые находились на лечении в ФГБНУ Томский НИИ онкологии. У всех пациентов диагностирован немелкоклеточный рак легкого III стадии. Больные были разделены на три группы методом «случай – контроль». Пациентам 1-й и 2-й групп (исследуемые группы) проводилось комбинированное лечение. Его первым этапом являлась неоадьювантная химиотерапия паклитаксел/карбоплатин (2 курса с интервалом в 3 недели). Затем в первой группе (40 больных) выполнялась радикальная операция с ИОЛТ 15 Гр на зоны регионарного метастазирования при помощи бетатрона МИБ-6Э в условиях радиосенсибилизации цисплатином, во второй – без радиосенсибилизации (50 больных). Третью группу (исторический контроль) составили пациенты, которым проведена только радикальная операция без химиолучевой терапии (50 человек). Радикальная операция проводилась в объеме пневмоэктомии (40,5 %), билобэктомии (8,2 %) и лобэктомии (51,3 %). По основным прогностическим признакам группы были сопоставимы, что позволило провести корректный сравнительный анализ результатов лечения.

Изучение показателей качества жизни на этапах комбинированного лечения проводилось в рамках Международного клинического протокола с Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC). Использовался опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфичный опросник для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13. Сроки исследования КЖ: до лечения, после неоадьювантной химиотерапии, через 1, 6 и 12 месяцев после операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде

$M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании (до начала лечения) у больных всех групп определялись сниженные показатели КЖ по функциональным шкалам (табл. 1) и общему статусу здоровья (табл. 2). Это обусловлено прежде всего наличием достаточно обширного местнораспространенного опухолевого процесса (III стадия), имевшейся некоррегированной сопутствующей патологией, а также умеренным депрессивным состоянием вследствие информированности пациента о диагнозе. При оценке КЖ по симптоматическим шкалам преобладали такие симптомы, как слабость ($33,3 \pm 6,8$ %), одышка ($32,6 \pm 6,7$ %), боль ($29,4 \pm 6,5$ %) и бессонница ($29,3 \pm 6,6$ %). При наличии центрального рака легкого отмечались высокие показатели симптомов «кашель» и «кровохарканье», которые составили $36,7 \pm 6,9$ и $13,0 \pm 4,7$ % соответственно. Статистически значимых различий по симптоматическим шкалам в группах не было ($p > 0,05$).

После проведения неоадьювантной химиотерапии у пациентов 1-й и 2-й групп отмечено увеличение показателей физического (с $82,8 \pm 5,3$ до $91,6 \pm 2,4$ %) и эмоционального (с $54,4 \pm 6,9$ до $84,0 \pm 3,6$ %) функционирования ($p < 0,05$). Кроме того, зафиксировано повышение ролевого и познавательного функционирования относительно исходных показателей. Положительную динамику показателей КЖ мы связываем с непосредственным циторедуктивным эффектом химиотерапии, уменьшением опухолевой интоксикации, а также достижением компенсации сопутствующей патологии. Несколько снизился показатель социального функционирования (с $82,5 \pm 5,3$ до $78,3 \pm 3,7$ %), что может быть связано с дезадаптацией больных вследствие продолжительной госпитализации в условиях онкологического стационара.

Повышение показателей по функциональным шкалам коррелировало с динамикой снижения симптомов заболевания, которые оценивались по симптоматическим шкалам. Выявлено статистически значимое уменьшение симптомов «слабость» (до $23,1 \pm 3,5$ %) и «боль» (до $16,9 \pm 3,3$ %) ($p < 0,05$). Выраженность бессонницы и одышки снизилась по сравнению с исходными величинами, но значимых различий не получено ($p > 0,05$). Возрос общий статус здоровья (до $72,0 \pm 4,2$ %), отмечено статистически значимое уменьшение

Таблица 1

Показатели функциональных шкал (EORTC QLQ-C 30), %

Показатель	До лечения		Через 1 мес. после операции		Через 6 мес. после операции		Через 12 мес. после операции					
	1-я группа	2-я группа	Контроль	1-я группа	2-я группа	Контроль	1-я группа	2-я группа	Контроль			
Физическое функционирование	83,6 ± 5,4	82,0 ± 5,2	81,7 ± 5,0	62,0 ± 7,6*	61,7 ± 6,9*	60,2 ± 7,2*	70,0 ± 7,2	70,3 ± 6,5	68,1 ± 6,9	84,2 ± 5,7	81,0 ± 5,5	76,6 ± 6,3
Ролевое функционирование	74,3 ± 6,2	75,1 ± 5,6	74,0 ± 5,9	66,4 ± 7,4	65,1 ± 6,8	63,2 ± 7,1	71,9 ± 7,1	72,3 ± 6,3	70,3 ± 6,8	81,0 ± 5,7	77,3 ± 5,5	76,4 ± 6,0
Эмоциональное функционирование	55,0 ± 7,2	53,8 ± 6,7	54,8 ± 6,8	70,3 ± 7,2	68,0 ± 6,6	68,6 ± 6,9	79,5 ± 6,3	79,7 ± 5,7	75,2 ± 6,4	83,0 ± 5,7*	81,0 ± 5,4*	79,3 ± 5,8*
Познавательная активность	73,0 ± 6,4	72,4 ± 6,0	71,8 ± 6,2	76,6 ± 6,6	76,1 ± 6,0	73,5 ± 6,5	79,3 ± 6,4	79,1 ± 5,8	74,0 ± 6,5	84,0 ± 5,6*	78,9 ± 5,4	75,1 ± 6,0
Социальное функционирование	82,4 ± 5,7	82,6 ± 5,1	78,1 ± 5,8	57,3 ± 7,8*	58,4 ± 7,0*	56,5 ± 7,3*	68,3 ± 7,3	69,1 ± 6,6	69,4 ± 6,8	83,8 ± 5,5	81,0 ± 5,3	85,0 ± 4,5

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели симптоматической шкалы и общего статуса здоровья, %

Показатель	До лечения		Через 1 мес. после операции		Через 6 мес. после операции		Через 12 мес. после операции					
	1-я группа	2-я группа	Контроль	1-я группа	2-я группа	Контроль	1-я группа	2-я группа	Контроль			
EORTC QLQ-C 30												
Слабость	34,3 ± 7,3	32,4 ± 6,5	33,2 ± 6,6	44,0 ± 7,8	41,6 ± 7,0	41,3 ± 7,3	35,9 ± 7,5	35,1 ± 6,8	30,0 ± 6,8	21,6 ± 6,5	24,7 ± 6,1	27,9 ± 6,6
Тошнота/рвота	1,6 ± 1,9	1,7 ± 1,8	1,0 ± 1,3	1,0 ± 1,5	1,0 ± 1,4	1,1 ± 1,5	0,5 ± 1,1	0,3 ± 0,7	1,2 ± 1,6	0	0	0
Боль	29,7 ± 7,0	29,8 ± 6,3	28,7 ± 6,3	48,0 ± 7,8	48,2 ± 7,1	48,4 ± 7,4	24,3 ± 6,7	23,6 ± 6,0	21,3 ± 6,1	6,0 ± 3,7*	8,1 ± 3,8*	12,4 ± 4,9*
Одышка	32,9 ± 7,2	32,8 ± 6,5	32,0 ± 6,5	48,8 ± 7,9	48,9 ± 7,1	48,8 ± 7,4	36,0 ± 7,5	35,4 ± 6,8	35,3 ± 7,1	28,3 ± 7,1	31,7 ± 6,6	35,1 ± 7,1
Бессонница	29,8 ± 7,1	29,9 ± 6,3	28,2 ± 6,3	32,1 ± 7,4	33,4 ± 6,8	32,8 ± 7,1*	24,3 ± 6,7	25,7 ± 6,2	32,6 ± 6,9	19,0 ± 6,0	21,4 ± 5,6	25,3 ± 6,4
Общий статус здоровья	61,7 ± 7,5	61,2 ± 6,7	60,3 ± 6,8	45,1 ± 7,8*	44,8 ± 7,1*	45,0 ± 7,4*	59,9 ± 7,7	60,2 ± 6,9	56,1 ± 7,3	71,2 ± 6,8	64,9 ± 6,8	61,8 ± 7,0
EORTC QLQ-LC 13												
Кашель	36,6 ± 7,1	37,0 ± 6,8	36,3 ± 6,9	18,9 ± 6,1*	19,1 ± 5,6*	18,0 ± 5,7*	18,2 ± 6,0	18,0 ± 5,7	16,0 ± 5,3	6,4 ± 3,9*	7,2 ± 3,5*	15,8 ± 5,1*
Одышка	25,7 ± 6,7	27,3 ± 6,2	26,1 ± 6,1	37,3 ± 7,6	37,9 ± 6,9	37,2 ± 7,2	36,4 ± 7,2	37,8 ± 6,7	32,8 ± 7,3	32,1 ± 7,0	36,3 ± 6,5	41,0 ± 7,0
Кровохарканье	13,7 ± 4,9	12,8 ± 4,7	12,5 ± 4,6	0*	0*	0*	0	0	0	0	0	0
Боль	22,9 ± 6,5	23,1 ± 5,8	21,8 ± 5,8	26,1 ± 6,9	25,6 ± 6,2	24,7 ± 6,4	15,0 ± 5,5	14,6 ± 4,7	15,4 ± 5,2	3,3 ± 2,8*	7,0 ± 3,0*	12,8 ± 4,6*

кашля (с $36,7 \pm 6,9$ до $21,7 \pm 3,3$ %) и кровохарканья (с $13,0 \pm 4,7$ до $7,6 \pm 2,3$ %).

Таким образом, высокая непосредственная эффективность неоадьювантной химиотерапии (по схеме паклитаксел/карбоплатин) при удовлетворительной ее переносимости позволила повысить КЖ больных раком легкого III стадии и существенно снизить симптоматику заболевания.

Через 1 месяц после проведения наиболее травматичного этапа лечения – хирургического – в сравнении с показателями КЖ до лечения у пациентов отмечается статистически значимое снижение физического и социального функционирования (см. табл. 1), при этом происходит повышение эмоционального функционирования и познавательной активности, что связано с окончанием лечения и выпиской больного из онкологического стационара, однако по этим показателям статистической достоверности не получено ($p > 0,05$). Выявлены различия функциональных показателей в зависимости от объема оперативного вмешательства. Независимо от метода лечения у больных, перенесших пневмонэктомию, функциональные показатели были ниже, чем у больных после лобэтомий, – $53,7 \pm 5,5$ и $66,0 \pm 4,8$ % соответственно, что связано с имеющимся уровнем дыхательной недостаточности и степенью адаптации сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что применение радиосенсибилизации при ИОЛТ существенного влияния на показатели КЖ не оказало.

При анализе симптоматических шкал во всех группах отмечено снижение общего уровня здоровья относительно исходных данных (см. табл. 2). Одновременно происходит статистически достоверное уменьшение симптомов «кашель» и «кровохарканье» ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено возрастание уровня бессонницы в контрольной группе относительно больных, получивших комбинированное лечение ($32,7 \pm 7,3$ %) ($p < 0,05$). В исследуемых группах более низкий показатель бессонницы, по которому можно косвенно судить об уровне тревожности, связан с повышенным позитивным психологическим настроением больных, получивших многокомпонентную комбинированную терапию и информированных о возможно лучших непосредственных и отдаленных результатах лечения.

Через 6 месяцев после лечения завершается первый этап функциональной реабилитации дыхательной и сердечно-сосудистой систем после проведенного хирургического и лучевого лечения. У всех больных отмечено повышение физического, ролевого, социального функционирования, познавательной активности, общего статуса здоровья и социального функционирования (см.

табл. 1). Симптомы заболевания продолжают снижаться, однако в основных группах средний уровень таких симптомов, как «слабость», «одышка» и «кашель», остается высоким (см. табл. 2), что, вероятно, связано лучевыми реакциями после проведения ИОЛТ.

По прошествии года после лечения происходит заключительный этап реабилитации больных. При изучении функциональных шкал в исследуемых группах (см. табл. 2) показано, что улучшились и практически приблизились к исходным данным показатели физического ($80,0 \pm 5,8$ %), ролевого ($78,2 \pm 5,7$ %) и социального ($83,3 \pm 5,1$ %) функционирования. Наряду с этим отмечена положительная динамика показателей, характеризующих психоэмоциональное состояние больных: статистически значимо повысилось эмоциональное функционирование ($81,1 \pm 5,6$ %, $p < 0,05$), улучшились познавательная активность ($79,3 \pm 5,8$ %) и сон ($21,9 \pm 6,0$ %), что свидетельствует о психологической компенсации. Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Общий статус здоровья увеличился до $66,0 \pm 6,9$ %. В целом при анализе полученных данных выявлена статистически незначимая ($p > 0,05$) тенденция к более худшим показателям КЖ у больных контрольной группы относительно пациентов, получивших комбинированное лечение, что связано с меньшим процентом прогрессирования заболевания у больных с дополнительной химиолучевой терапией.

При анализе симптоматических шкал показано, что симптоматика заболевания во всех группах снижается: в основных группах выявлено статистически значимое снижение боли ($5,2 \pm 2,9$ %) и кашля ($6,8 \pm 3,7$ %) относительно исходных данных и показателей в контрольной группе ($12,8 \pm 4,6$ и $15,8 \pm 5,1$ % соответственно, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией оказывает существенное влияние на качество жизни у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.

2. После неоадьювантной химиотерапии отмечается повышение физического, эмоционального, ролевого и познавательного функционирования с противоположной тенденцией к снижению симптоматики заболевания.

3. В послеоперационном периоде функциональные показатели КЖ определяются объемом оперативного вмешательства и наличием лучевого компонента лечения.

4. Использование радиосенсибилизации статистически значимого влияния на показатели КЖ не оказало.

5. В процессе реабилитации (6–12 месяцев) происходит повышение показателей качества жизни пациентов, более выраженное в группах с комбинированным лечением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мецеракова И.А., Соколов Д.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практич. онкология. 2000. 1. (3). 24–28.
2. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных // Матер. IV Рос. онкол. конф. М., 2000. 42–47.
3. Давыдов М.И. Новые хирургические технологии в онкологии // Вестн. РАМН. 2007. (10). 4–9.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сиб. онкол. журн. 2006. (4). 63–67.
5. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт использования интраоперационной лучевой терапии // Сиб. онкол. журн. 2004. (2–3). 75–84.
6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. 320 с.
8. Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Миллер С.В. Влияет ли интраоперационное облучение на качество жизни больных раком легкого? // Бюл. сиб. медицины. 2006. 5. (4). 133–135.
9. Calvo F.A., Hoekstra H.G., Lehnert T. IORT: 10 years of clinical experience, technological development and consolidation of results // Eur. J. Surg. Oncol. 2000. 26. (Suppl.). 3–7.
10. Martin J., Ginsberg R.J., Venkatraman E.S. et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2002. 20. 1989–1995.
11. Schulte T., Schniewind B., Walter J. et al. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2010. 68. (1). 115–120.
12. Win T., Sharples L., Wells F.C. et al. Effect of lung cancer surgery on quality of life // Thorax. 2005. 60. 234–238.

LIFE QUALITY IN LUNG CANCER PATIENTS UNDERGOING COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY

**Aleksandr Aleksandrovich ZAVYALOV^{1,2}, Aleksey Yur'evich DOBRODEEV¹,
Sergey Aleksandrovich TUZIKOV^{1,2}**

¹ *Tomsk Research Institute of Oncology
634050 Tomsk, Kooperativny str., 5*

² *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050 Tomsk, Moskovsky tr., 2*

Life quality of 140 patients with stage III non-small cell lung cancer who received combined modality treatment including neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/carboplatin, radical surgery and 15 Gy intraoperative radiation therapy with concurrent cisplatin was studied. To assess life quality of lung cancer patients, EORTC QLQ-30 (version 3.0) and EORTC QLQ-LC13 questionnaires were used. Life quality was shown to be depended on chemotherapy regimens and the extent of surgery. Neoadjuvant chemotherapy resulted in increase in physical functioning from 82.8 ± 5.3 % to 91.6 ± 2.4 % and general health status from 61.5 ± 7.1 % to 72.0 ± 4.2 %. After surgery, functional status of life quality depended on the extent of surgery. The functional status was worse after pneumonectomy than after lung resection (53.7 ± 5.5 % versus 66.0 ± 4.8 %). Intraoperative radiotherapy at a single dose of 15 Gy and radiosensitization with cisplatin did not have statistically significant impact on life quality. The final stage of rehabilitation after combined modality treatment occurred within 12 months.

Key words: non-small cell lung cancer, combined modality treatment, life quality.

*Zavyalov A.A. – doctor of medical sciences, leading researcher of the thoracic-abdominal department,
e-mail: zavyalovaa@oncology.tomsk.ru*

*Dobrodeev A. Yu. – doctor of medical sciences, leading researcher of the thoracic-abdominal department,
e-mail: dobrodeevaju@oncology.tomsk.ru*

*Tuzikov S.A. – doctor of medical sciences, professor, head of the thoracic-abdominal department,
e-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru*

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА И ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОНТРУЛЬСАЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

Владимир Владимирович ЛОМИВОРОТОВ, Владимир Александрович БОБОШКО, Александр Владимирович БОБОШКО, Александр Михайлович ЧЕРНЯВСКИЙ, Дмитрий Андреевич НИКОЛАЕВ, Игорь Анатольевич КОРНИЛОВ, Анна Николаевна ШИЛОВА, Владимир Николаевич ЛОМИВОРОТОВ

*ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности интраоперационной внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и левосимендана у пациентов высокого кардиохирургического риска (фракция выброса левого желудочка менее 35 %), оперированных в условиях искусственного кровообращения. У 24 пациентов ВАБК начиналась непосредственно после индукции анестезии, другие 24 пациента также после индукции анестезии получали левосимендан (0,1 мкг/(кг × мин) в течение 24 часов с начальным болюсом 12 мкг/кг в течение 10 мин). Оценивались параметры гемодинамики, концентрация тропонина I, послеоперационные осложнения. Установлено, что применение интраоперационной ВАБК и левосимендана являются эффективными способами циркуляторной поддержки. Наряду с этим показано, что левосимендан обладает более выраженным кардиопротективным эффектом, а его использование способствует уменьшению сроков госпитализации и пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, аортокоронарное шунтирование, сердечная недостаточность, внутриаортальная баллонная контрпульсация, левосимендан.

Из года в год число больных с застойной сердечной недостаточностью увеличивается во всем мире [10]. Ишемическая болезнь сердца служит наиболее распространенной причиной, приводящей к развитию хронической сердечной недостаточности [3]. Несмотря на совершенствование хирургической тактики и значительный прогресс в области медикаментозной терапии данной патологии, проблема периоперационного ведения пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до сих пор остается предметом научного поиска. Пятилетняя выживаемость у пациентов с дисфункцией ЛЖ и изолированной

медикаментозной терапией составляет 20–30 % [17]. Своевременная реваскуляризация миокарда существенно снижает симптомы заболевания и улучшает показатели выживаемости, что делает данную методику предпочтительной при выборе оптимального способа терапии пациентов с дисфункцией ЛЖ [16]. Однако выполнение кардиохирургических вмешательств в данной популяции связано с высокими показателями летальности, по сравнению с пациентами с нормальной ФВЛЖ [4].

В настоящий момент внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) является обще-

Ломиворотов В.В. – д.м.н., проф., рук. центра анестезиологии и реаниматологии, зам. директора по научной работе, e-mail: vvlot@mail.ru

Бобошко В.А. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: vaboboshko@gmail.com

Бобошко А.В. – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург

Чернявский А.М. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., рук. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий

Николаев Д.А. – аспирант, младший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: nikolaev.d.md@gmail.com

Корнилов И.А. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. лабораторией

Шилова А.Н. – д.м.н., рук. группы клинико-биохимических исследований, врач клинической лабораторной диагностики

Ломиворотов В.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по административным вопросам

признанной методикой поддержки кровообращения при выполнении операций коронарного шунтирования у пациентов с сердечной недостаточностью [8]. Использование ВАБК приводит к увеличению коронарной перфузии, уменьшению постнагрузки и улучшению субэндокардиальной перфузии [5]. Наряду с этим доказана эффективность инотропного агента левосимендана, который используется с целью стабилизации гемодинамики у пациентов с исходно низкой ФВЛЖ при операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) [11]. В рандомизированных исследованиях показано, что профилактическая инфузия левосимендана обладает рядом преимуществ перед превентивной ВАБК [12, 14]. До сих пор остается актуальным вопрос об оптимальном времени установки ВАБК [20]. Результаты использования превентивной и интраоперационной ВАБК свидетельствуют о достоверном уменьшении сроков госпитализации, увеличении показателей однолетней выживаемости по сравнению с послеоперационной ВАБК [15]. Целью данного пилотного исследования стало проведение сравнительной оценки клинической эффективности интраоперационной ВАБК и левосимендана у пациентов высокого кардиохирургического риска, оперированных в условиях ИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное, рандомизированное, слепое исследование включено 48 пациентов с ишемической болезнью сердца и ФВЛЖ < 35 %, которым было выполнено шунтирование пораженных коронарных артерий в условиях нормотермического ИК. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института, от всех пациентов получено информированное согласие. Критериями исключения больных из исследования явились экстренность оперативного вмешательства, давность инфаркта миокарда менее 3 месяцев, выраженный атеросклероз бедренных артерий, митральная недостаточность, требующая хирургической коррекции. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были рандомизированы на две группы методом конвертов.

Пациентам первой группы (ВАБК) в день операции после индукции анестезии устанавливали ВАБК. Установка ВАБК производилась пункционно через бедренную артерию без использования интродьюсера. Использовался катетер размером 8.0 Fr объемом 40 мл (Arrow International, Reading, США), который затем присоединялся к аппарату Arrow (Arrow, США). Правильность расположения баллона подтверждалась путем проведения контрольной рентгенографии. С це-

лью поддержания активированного времени свертывания в пределах 140–160 с использовалась инфузия гепарина 5–10 ЕД/(кг × ч). У пациентов второй группы (ЛЕВО) использовался только левосимендан, инфузия которого начиналась после индукции анестезии (0,1 мкг/(кг × мин) в течение 24 часов с начальным болюсом 12 мкг/кг в течение 10 мин).

Тактика интраоперационного ведения пациентов определялась стандартным анестезиологическим протоколом. Вводная анестезия проводилась подачей 8 об. % севофлюрана через маску наркозно-дыхательного аппарата. Поддержание наркоза до и после ИК осуществлялось ингаляцией севофлюрана 1–2 об. % и болюсными введениями фентанила 2–3 мкг/(кг × ч). Во время ИК проводилась инфузия пропофола 2–5 мг/кг/ч и болюсное введение фентанила.

Все операции выполнены в условиях нормотермического ИК. Объемная скорость перфузии поддерживалась на уровне 2,5 л/(мин × м²). Артериальное давление поддерживалось в пределах 60–80 мм рт. ст. С целью кардиоopleгии однократно вводился раствор кустодиола (CUSTODIOL®) в дозе 20 мл/кг.

Изучение параметров гемодинамики проведено по методике термодилуции с использованием катетера Сван-Ганса 7Fr («В. Braun», США). Параметры центральной гемодинамики (среднее артериальное давление – САД, частота сердечных сокращений – ЧСС, сердечный индекс – СИ, ударный индекс – УИ, центральное венозное давление – ЦВД, давление в легочной артерии – ДЛА, давление заклинивания легочных капилляров – ДЗЛК, индекс общего периферического сосудистого сопротивления – иОПСС) фиксировали на следующих этапах: 1 – после вводной анестезии (Т0), 2 – перед началом ИК (Т1), 3 – на 5-й минуте после ИК (Т2), 4 – через 30 минут после ИК (Т3), 5 – в конце операции (Т4), 6 – через 2 часа после ИК (Т5), 7 – через 4 часа после ИК (Т6), 8 – через 6 часов после ИК (Т7), 9 – на первые сутки после операции (Т8).

Уровень тропонина I определяли методом иммунохемилюминесцентного исследования с помощью набора реагентов фирмы Abbot (США), забор крови для биохимических исследований (концентрация креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, мозгового натрийуретического пептида BNP, N-терминального промозгового натрийуретического пептида NT-proBNP) проводили перед операцией до индукции анестезии, в конце операции, через 6 часов после прекращения ИК, в 1-е и 2-е сутки после операции.

В послеоперационном периоде анализировались: длительность искусственной вентиляции

легких (ИВЛ), пребывание в палате реанимации, длительность госпитализации после операции, летальность, потребность в инотропной поддержке, осложнения (ВАБК-ассоциированные осложнения, фибрилляция предсердий, диализ-зависимая почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, инсульт, медиастинит). Продолжительность ИВЛ была определена как промежуток времени с момента поступления пациента в палату интенсивной терапии до экстубации. Осложнения, связанные с проведением ВАБК, включали: ишемию конечности, потребовавшую удаления баллона; кровотечение из места установки баллона, потребовавшее проведения операции гемостаза; нагноение места установки баллона. Инотропная поддержка определялась как потребность в одном из инотропных агентов (допамин, адреналин) в дозе, эквивалентной дозе допамина ($> 5 \text{ мкг}/(\text{кг} \times \text{мин})$), или их комбинации в течение не менее 6 часов после операции.

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применяли визуальную оценку частотного распределения с последующим использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью U-критерия Манна – Уитни, качественных – с помощью точного критерия Фишера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы MedCalc v 11.3.0.0 (MedCalcSoftware, Belgium).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные демографические и клинические характеристики больных обеих групп, представленные в табл. 1, достоверно между собой не различались. При анализе показателей центральной гемодинамики (табл. 2) выявлено, что величина ЧСС была достоверно меньше в группе ВАБК, чем в группе ЛЕВО, в точках T0 ($p < 0,05$) и T1 ($p < 0,01$), величина САД – достоверно выше в точках T1, T4, T6 ($p < 0,01$), а также в точке T2 ($p < 0,05$). Результаты изучения динамики ДЛА показали, что величина данного параметра была достоверно выше в группе ВАБК по сравнению с группой ЛЕВО в точке T8 ($p < 0,05$). Величина иОПСС в точках T1 ($p < 0,01$) и T4 ($p < 0,05$) была статистически значимо больше в группе ВАБК, чем в группе ЛЕВО. Значения СИ, УИ, ДЗЛА

на всех этапах исследования достоверно между группами не различались.

Концентрация тропонина I и креатинфосфокиназы-МВ через 6 часов после ИК в группе ВАБК составила 5,60 (3,73–8,22) мкг/л и 24,2 (16,6–29,0) нг/мл соответственно, будучи достоверно выше ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), чем в группе ЛЕВО (3,27 (2,16–4,61) мкг/л и 17,3 (13,0–20,6) нг/мл соответственно). По концентрации креатинфосфокиназы, BNP, NT-proBNP группы на всех этапах исследования достоверно не различались.

Характеристика интраоперационного и послеоперационного периода представлена в табл. 3. Характер оперативного вмешательства, время ИК и окклюзии аорты достоверно между группами не различались. Время послеоперационной ИВЛ, объем дренажных потерь, а также госпитальная летальность были сопоставимы в обеих группах.

Инфузия симпатомиметиков потребовалась 39 (81 %) пациентам в обеих группах. Суммарная доза допамина за первые трое суток после операции в группе ВАБК была достоверно выше, чем в группе ЛЕВО ($p < 0,05$), однако необходимость его введения возникла у 3 (13 %) и 8 (33 %) пациентов соответственно. Суммарные дозы адреналина и норадреналина достоверно между собой не различались. У двух пациентов в группе ВАБК был диагностирован инфаркт миокарда в послеоперационном периоде. Ни одному из больных в исследуемых группах не потребовалось проведение почечно-заместительной терапии в послеоперационном периоде. Количество случаев послеоперационной аритмии было сопоставимо между группами. У двух пациентов в группе ВАБК был диагностирован ишемический инсульт.

Срок пребывания в палате реанимации (см. рисунок) был достоверно больше в группе ВАБК, чем в группе ЛЕВО ($p < 0,01$), а по срокам послеоперационной госпитализации группы не различались. Один случай госпитальной летальности был зарегистрирован в группе ВАБК.

В данном пилотном исследовании проведена сравнительная оценка использования интраоперационной ВАБК и левосимендана у страдающих ишемической болезнью сердца пациентов с низкой ФВЛЖ. Многочисленные публикации доказывают высокую клиническую эффективность ВАБК при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда у пациентов высокого риска [13]. Наряду с этим, исходя из данных последнего метаанализа, использование левосимендана достоверно снижает показатели летальности у кардиохирургических больных [12]. Левосимендан относится к негликозидным кардиотоническим

Таблица 1

Предоперационная характеристика пациентов

Показатель	ВАБК, n = 24	ЛЕВО, n = 24	p
Пол, мужской/женский	22/2	22/2	1,000
Возраст, лет	56,5 (50,8–60,0)	58,5 (50,8–67,0)	0,381
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (27,7–32,5)	28,3 (26,2–30,1)	0,143
Фракция выброса, %	27,5 (24,0–32,0)	29,0 (26,8–31,0)	0,592
Eugoscore, баллы	7 (5–8)	7 (6–9)	0,195
Прогнозируемая летальность, %	7,31 (4,87–9,71)	7,70 (6,09–13,21)	0,353
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	3 (13)	3 (13)	1,000
Инфаркт в анамнезе, n (%)	24 (100)	24 (100)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (79)	23 (96)	0,188
Сахарный диабет, n (%)	7 (29)	6 (25)	1,000
ХОБЛ, n (%)	2 (8)	3 (13)	1,000
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (4)	4 (17)	0,348
Атеросклероз БЦА, n (%)	4 (17)	7 (29)	0,494
ХПН, n (%)	3 (13)	0 (0)	0,234
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (4)	3 (13)	0,609
Класс стенокардии, n (%):			
нестабильная	2 (8)	2 (8)	1,000
I	0 (0)	0 (0)	1,000
II	1 (4)	5 (21)	0,188
III	18 (75)	16 (67)	0,752
IV	0 (0)	1 (4)	1,000
Курение, n (%)	15 (63)	16 (67)	1,000
Принимаемые препараты, n (%):			
β-блокаторы	18 (75)	16 (67)	0,752
ингибиторы АПФ	11 (46)	14 (58)	0,564
нитраты	13 (54)	10 (42)	0,564
диуретики	9 (38)	10 (42)	1,000
сахароснижающие препараты	4 (75)	5 (21)	1,000
дигоксин	1 (4)	1 (4)	1,000
статины	16 (67)	17 (71)	1,000
антиаритмики	2 (8)	7 (29)	0,137

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БЦА – брахиоцефальные артерии, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

средствам и является представителем класса препаратов «сенситизаторов кальция», усиливающих сократимость миокарда за счет увеличения чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию. В рандомизированном исследовании показаны преимущества левосимендана перед превентивной ВАБК, выражающиеся в снижении уровня тропонина и более стабильных показателях центральной гемодинамики [14]. Однако в данной работе ВАБК начиналась за сутки до операции. Известно, что установка баллона за несколько часов до операции или непосредственно перед индукцией анестезии достоверно снижает летальность по сравнению с

другими временными режимами [7]. В нашем исследовании ВАБК начиналась сразу после индукции анестезии.

Полноценная реализация инотропных свойств левосимендана также зависит от периода начала применения препарата. У пациентов в нашем исследовании инфузия препарата начиналась после индукции анестезии. S.G. DeHert et al. показали, что профилактическое введение левосимендана приводит к значительному улучшению гемодинамики в послеоперационном периоде, а также к уменьшению сроков госпитализации [6].

Результаты настоящей работы демонстрируют, что использование интраоперационной ВАБК

Таблица 2

Гемодинамические параметры

Показатель	Исходно (Т0)	5 мин до ИК (Т1)	5 мин после ИК (Т2)	30 мин после ИК (Т3)	Конец операции (Т4)	После ИК			1 сут после операции (Т8)
						2 ч (Т5)	4 ч (Т6)	6 ч (Т7)	
ЧСС, уд/мин									
ВАБК	58 (54–61)*	60 (54–66)**	84 (79–91)	83 (75–90)	87 (78–91)	88 (85–97)	92 (85–97)	93 (84–98)	95 (86–104)
ЛЕВО	71 (56–75)	74 (64–82)	87 (80–98)	85 (80–93)	89 (81–101)	95 (87–104)	94 (89–98)	93 (87–107)	93 (87–103)
САД, мм рт. ст.									
ВАБК	73 (62–81)	81 (71–89)**	74 (70–83)*	72 (69–82)	77 (71–84)**	74 (72–85)	72 (62–75)**	70 (64–75)	83 (73–90)
ЛЕВО	74 (65–83)	71 (63–79)	70 (65–78)	70 (64–75)	69 (60–78)	71 (63–77)	63 (58–69)	67 (63–75)	75 (70–83)
ДЗЛА, мм рт. ст.									
ВАБК	12 (10–13)	13 (12–15)	15 (13–20)	14 (11–16)	11 (18–15)	11 (8–13)	11 (8–14)	12 (9–13)	12 (10–15)
ЛЕВО	14 (11–16)	12 (11–15)	16 (12–18)	14 (12–17)	12 (10–15)	12 (9–14)	11 (10–13)	13 (10–13)	12 (9–15)
ДЛА, мм рт. ст.									
ВАБК	20 (16–24)	23 (17–27)	25 (21–29)	22 (19–24)	23 (19–27)	23 (18–25)	22 (18–25)	22 (18–24)	24 (22–28)*
ЛЕВО	20 (16–27)	19 (17–22)	26 (21–33)	22 (19–27)	20 (18–24)	20 (17–25)	20 (16–23)	20 (17–23)	19 (17–26)
СИ, л/(мин × м ²)									
ВАБК	1,65 (1,36–1,87)	1,95 (1,71–2,29)	3,04 (2,58–3,37)	2,75 (2,40–2,97)	2,63 (2,45–3,02)	2,85 (2,25–3,06)	2,89 (2,50–3,21)	3,11 (2,53–3,45)	2,48 (2,25–2,77)
ЛЕВО	1,50 (1,32–1,96)	2,15 (1,92–2,44)	3,10 (2,48–3,52)	2,61 (2,22–3,16)	2,79 (2,47–3,22)	2,82 (2,35–3,08)	2,94 (2,37–3,31)	3,11 (2,70–3,80)	2,26 (1,97–2,76)
УИ, мл/м ²									
ВАБК	28,4 (23,4–31,2)	32,1 (28,3–38,2)	35,7 (32,0–40,3)	31,6 (29,3–35,4)	31,0 (28,1–37,8)	32,9 (25,6–35,0)	31,9 (25,6–35,0)	32,3 (29,7–37,6)	27,2 (23,7–31,3)
ЛЕВО	25,1 (19,1–30,1)	28,7 (24,8–32,5)	35,3 (29,1–40,5)	31,2 (26,8–34,5)	30,3 (27,6–33,4)	29,5 (24,9–33,5)	29,5 (24,9–33,5)	31,4 (26,8–41,0)	25,8 (22,8–28,3)
иОПСС, (дин × с × м ²)/см ⁵									
ВАБК	3250 (2672–3786)	2916 (2524–3210)**	1711 (1535–2016)	2076 (1645–2206)	2072 (1798–2257)*	1967 (1754–2433)	1719 (1479–2100)	1568 (1399–2053)	2446 (2018–2675)
ЛЕВО	3462 (2480–4023)	2284 (1910–2638)	1600 (1457–1849)	1876 (1444–2131)	1603 (1306–2008)	1767 (1583–2069)	1593 (1172–1949)	1531 (1177–1855)	2261 (2093–2964)

Примечание. Здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы ЛЕВО. * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 3

Характеристика интра- и послеоперационного периода

Показатель	ВАБК	ЛЕВО	<i>p</i>
Время ИК, мин	61 (58–73)	62 (49–83)	0,934
Время окклюзии аорты, мин	37 (33–51)	45 (32–59)	0,797
Количество шунтов, <i>n</i> (%):			
1	2 (8)	5 (21)	
2	9 (38)	9 (38)	1,000
3	13 (54)	10 (42)	0,564
Пластика аневризмы ЛЖ, <i>n</i> (%)	12 (50)	10 (42)	0,772
Время ИВЛ, ч	7,5 (6,5–9,5)	9,0 (7,0–11,5)	0,266
Дренажные потери, мл/кг	11 (9,3–13,8)	9,7 (8,1–12,6)	0,158
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%)	1 (4)	0 (0)	1,000
ВАБК-ассоциированные осложнения, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Потребность в инотропной поддержке, <i>n</i> (%)	18 (75)	21 (88)	0,461
Норадреналин:			
суммарная доза, мкг/кг	150 (84–193)	115 (51–233)	0,458
количество пациентов, <i>n</i> (%)	14 (58)	15 (63)	1,000
Адреналин:			
суммарная доза, мкг/кг	5,9 (4,9–7,6)	4,1 (2,0–6,8)	0,121
количество пациентов, <i>n</i> (%)	18 (75)	20 (83)	0,724
Допамин:			
суммарная доза, мкг/кг	14691 (10111–15405)	5530 (3679–7563)	0,014
количество пациентов, <i>n</i> (%)	3 (13)	8 (33)	0,168
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	6 (25)	12 (50)	0,135
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	2 (8)	0 (0)	0,489
Диализзависимая ПН, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Инсульт, <i>n</i> (%)	2 (8)	0 (0)	0,489
Психоз, <i>n</i> (%)	4 (17)	0 (0)	0,109
Медиастенит, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (4)	1,000

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ПН – почечная недостаточность.

и левосимендана являются эффективными способами циркуляторной поддержки у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Была показана достоверно меньшая потребность в инотропной поддержке в группе ЛЕВО в послеоперационном периоде. При оценке параметров центральной гемодинамики установлено, что пациенты, получавшие левосимендан, имели достоверно более низкие значения САД, ДЛА, иОПСС, чем больные группы ВАБК. Полученные данные вполне объяснимы механизмом действия препарата: вазодилатация вследствие открытия АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки, снижение пред- и постнагрузки, уменьшение давления в малом круге кровообращения. Величина ЧСС была достоверно выше в группе левосимендана перед началом ИК. М.Т. Slawsky et al. показали, что использование левосимендана приводит к увеличению ЧСС, одной из причин

которого может быть выраженная вазодилатация и состояние относительной гиповолемии [20]. Ряд авторов сообщают о возможности развития гипотонии у пациентов с низкой ФВЛЖ при проведении нагрузочной дозы левосимендана [9]. Наши результаты позволяют сделать вывод о том, что нагрузочная доза препарата (12 мкг/кг в течение 10 мин) не вызывает значительного снижения САД по сравнению с группой ВАБК.

Одним из недостатков, ограничивающих применение ВАБК, является развитие сосудистых осложнений (0,9–13 %), возникающих при установке баллона, особенно у пациентов с системным атеросклерозом [5]. В настоящей работе ни у одного из пациентов не было зафиксировано ВАБК-ассоциированных осложнений.

Сердечный тропонин I – общепризнанный маркер повреждения миокарда [2]. В рандомизированном исследовании показано, что лево-

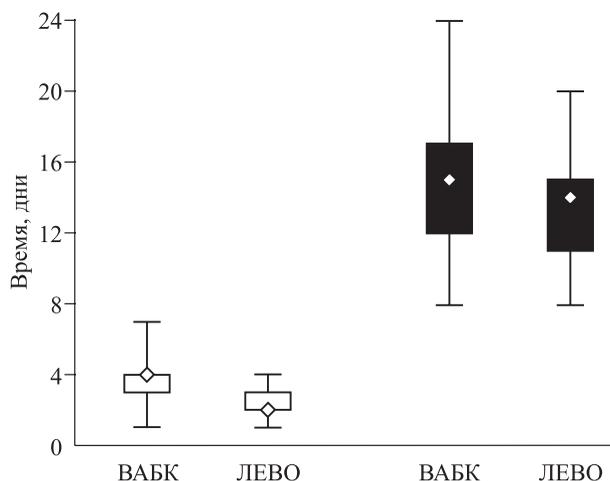


Рис. Срок пребывания в ОРИТ (белые символы), длительность госпитализации (черные символы); данные представлены в виде медиан (ромбы), межквартильного размаха (прямоугольники), минимального и максимального значений («усы»)

симендан обладает более выраженным кардиопротективным эффектом, нежели ВАБК [1, 14]. Напротив, результаты настоящей работы свидетельствуют, что концентрация тропонина I, а также МВ-КФК через 6 часов после ИК была достоверно ниже в группе ЛЕВО.

Следующим результатом настоящего исследования стало то, что пациенты, получавшие левосимендан, имели достоверно меньший срок пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Полученные данные соотносятся с выводами других исследователей, которые показали, что инфузия левосимендана позволяет уменьшить срок пребывания пациентов с низкой ФВЛЖ в палате интенсивной терапии по сравнению с больными, которым выполнена ВАБК [14, 19]. Данный факт объясняется тем, что для удаления контрпульсатора необходимо соблюдение жесткого протокола (плановое снижение поддержки ВАБК, проведение контрольной эхокардиографии, наложение давящей повязки после удаления баллона), что закономерно приводит к увеличению сроков пребывания пациентов в ОРИТ.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшое количество пациентов в исследуемых группах не позволило выявить достоверных различий в частоте развития послеоперационных осложнений и летальности. Вторым ограничением стало отсутствие полноценной контрольной группы ввиду того, что она не была одобрена этическим комитетом клиники. В-третьих, исходное измерение параметров гемодинамики проводилось после индукции анесте-

зии, что не позволяет достоверно судить о различиях в величине сердечного выброса между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования указывают, что использование интраоперационной ВАБК и профилактической инфузии левосимендана у кардиохирургических пациентов высокого риска являются безопасными и эффективными методиками. Меньшая потребность в инотропной поддержке, кардиопротективный эффект, а также более короткий срок госпитализации и пребывания в палате интенсивной терапии делают использование левосимендана предпочтительнее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чернявский А.М., Несмачный А.С., Бобошко А.В. и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: неопосредственные результаты // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. (1). 35–42.
2. Adams J.E. 3rd, Bodor G.S., Dávila-Román V.G. et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury // *Circulation*. 1993. 88. (1). 101–106.
3. Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart J.* 2005. 149. (2). 209–216.
4. Caparrelli D.J., Ghazoul M., Diethrich E.B. Indications for coronary artery bypass grafting in 2009: what is left to surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2009. 50. (1). 19–28.
5. Cohen M., Urban P., Christenson J.T. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: results of the Benchmark Registry // *Eur. Heart J.* 2003. 24. (19). 1763–1770.
6. De Hert S.G., Lorsomradee S., Van den Eede H. et al. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008. 22. (5). 699–705.
7. den Uil C.A., Valk S.D., Cheng J.M. et al. Prognosis of patients undergoing cardiac surgery and treated with intra-aortic balloon pump counterpulsation prior to surgery: along-term follow-up study. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009. 9. (2). 227–231.
8. Ferguson J.J. 3rd, Cohen M., Freedman R.J. Jr. et al. The current practice of intra-aortic balloon

counterpulsation: results from the Benchmark Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. 38. (5). 1456–1462.

9. *Hönisch A., Theuring N., Ebner B. et al.* Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition // *Basic Res. Cardiol.* 2010. 105. (2). 155–167.

10. *Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al.* ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America // *Circulation.* 2001 Dec 11; 104 (24):2996–3007.

11. *Labriola C., Siro-Brigiani M., Carrata F. et al.* Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. 42. (4). 204–211.

12. *Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al.* Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. // *Minerva Anesthesiol.* 2010. 76. (4). 276–286.

13. *Lavana J.D., Fraser J.F., Smith S.E. et al.* Influence of timing of intraaortic balloon placement in cardiac surgical patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010. 140. (1). 80–85.

14. *Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M. et al.* Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. 26. (4). 596–603.

15. *Meco M., Gramegna G., Yassini A. et al.* Mortality and morbidity from intra-aortic balloon pumps. Risk analysis // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2002. 43. (1). 17–23.

16. *Mickleborough L.L., Carson S., Tamariz M., Ivanov J.* Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. 119. (3). 550–557.

17. *O'Connor C.M., Velazquez E.J., Gardner L.H. et al.* Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank) // *Am. J. Cardiol.* 2002. 90. (2). 101–107.

18. *Ramnarine I.R., Grayson A.D., Dihmis W.C. et al.* Timing of intra-aortic balloon pump support and 1-year survival // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. 27. (5). 887–892.

19. *Severi L., Lappa A., Landoni G. et al.* Levosimendan versus intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. 25. (4). 632–636.

20. *Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al.* Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators // *Circulation.* 2000. 102. (18). 2222–2227.

INTRAOPERATIVE INTRA-AORTIC BALLOON PUMP AND LEVOSIMENDAN USE IN CARDIOSURGERY IN HIGH-RISK PATIENTS

Vladimir Vladimirovich LOMIVOROTOV, Vladimir Aleksandrovich BOBOSHKO, Aleksandr Vladimirovich BOBOSHKO, Aleksandr Mikhaylovich CHERNYAVSKY, Dmitry Andreevich NIKOLAEV, Igor' Anatol'yevich KORNILOV, Anna Nikolaevna SHILOVA, Vladimir Nikolayevich LOMIVOROTOV

*Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. EN Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

Aims. The comparative analysis of using intraoperative intra-aortic balloon pump (IABP) and levosimendan in high risk cardiac patients (LVEF<35 %) operated under CPB has been carried out. **Methods.** The intra-aortic balloon pump was started immediately after anesthesia induction in 24 patients; another 24 had a levosimendan infusion starting after anesthesia induction with the initial bolus of 12 mg/kg for 10 min, followed by 0,1 mg/kg/min for 24 h. Hemodynamics, troponin I levels, postoperative complications were evaluated. **Results & conclusion.** It was shown that the use of intraoperative IABP and levosimendan are effective ways of circulatory support. In addition, levosimendan has the more pronounced cardioprotective effect, and levosimendan use reduces the length of intensive care unit stay and hospitalization.

Key words: cardiopulmonary bypass, coronary artery bypass grafting, heart failure, intra-aortic balloon pump, levosimendan.

***Lomivorotov V.V.** – doctor of medical sciences, professor, director of the center of anesthesiology and intensive care, deputy director for science, e-mail: vvlom@mail.ru*

***Boboshko V.A.** – candidate of medical sciences, anesthesiologist, e-mail: vaboboshko@gmail.com*

***Boboshko A.V.** – candidate of medical sciences, cardiovascular surgeon*

***Chernyavsky A.M.** – honored scientist of the RF, doctor of medical sciences, professor, head of the center of surgery of aorta, coronary and peripheral arteries*

***Nikolaev D.A.** – postgraduate student, junior researcher, anesthesiologist, e-mail: nikolaev.d.md@gmail.com*

***Kornilov I.A.** – candidate of medical sciences, anesthesiologist, head of the*

***Shilova A.N.** – doctor of medical sciences, doctor of clinical and laboratory diagnostics, head of the group of clinical and biochemical researches*

***Lomivorotov V.N.** – doctor of medical sciences, professor, deputy director*