

# Креативная хирургия и онкология

научно-практический журнал

## Creative surgery and oncology

scientific journal

ISSN 2076-3093

2012/№3

Издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук в соответствии с Положением о Высшей аттестационной комиссии

### **Редакция**

#### **Зав. редакцией**

Т.В. Ахметова

#### **Ответственный за выпуск**

Н.А. Калашникова

#### **Перевод**

Н.И. Салимгареева

#### **Секретарь**

Ю.С. Шарипова

#### **Дизайн и верстка**

А.В. Калашников

#### **Учредители:**

Академия Наук Республики Башкортостан,  
Медиа Группа «Здоровье»

#### **Адрес редакции:**

450059, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Рихарда Зорге, д. 9, оф. 513,  
тел./факс (347) 292-98-65,  
www.oncosurg.ru  
e-mail: oncosurg@yandex.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.  
Регистрационный номер  
ПИ № ФС 77-36508 от 03.06.09.

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства, ссылка на источник обязательна.

Редакция не несет ответственности за достоверность данных, представленных в статьях.

Ответственность за рекламные материалы несет рекламодатель.

© Академия наук РБ  
© Медиа Группа «Здоровье»  
г. Уфа, 2009

### **Главный редактор**

**Ганцев Шамиль Ханяфиевич,**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

### **Заместитель главного редактора**

**Плечев Владимир Вячеславович,**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

### **Ответственный секретарь**

**Фролова Вероника Юрьевна,**

кандидат медицинских наук

### **Состав редакционной коллегии:**

Э.А. Галлямов – д.м.н. (Москва);  
О.В. Галимов – д.м.н., профессор (Уфа);  
К.Ш. Ганцев – д.м.н. (Уфа);  
С.М. Демидов – д.м.н., профессор (Екатеринбург);  
О.Н. Липатов – д.м.н., профессор (Уфа);  
М.А. Нартайлаков – д.м.н., профессор (Уфа);  
В.А. Пушкарев – д.м.н. (Уфа);  
А.Г. Пухов – д.м.н., профессор (Челябинск);  
И.Р. Рахматуллина – д.м.н., профессор (Уфа);  
В.Н. Ручкин – к.м.н., доцент (Уфа);  
М.В. Тимербулатов – д.м.н., профессор (Уфа);  
А.М. Ханов – д.м.н., профессор (Уфа);  
А.Г. Хасанов – д.м.н., профессор (Уфа);  
П.В. Царьков – д.м.н., профессор (Москва).

### **Состав редакционного совета :**

М.Т. Азнабаев – академик АН РБ (Уфа);  
А.Б. Бакиров – член-корреспондент АН РБ (Уфа);  
А.В. Важенин – член-корреспондент РАМН (Челябинск);  
Л.З. Вельшер – д.м.н., профессор (Москва);  
Н.Г. Гатауллин – академик АН РБ (Уфа);  
М.И. Давыдов – академик РАН и РАМН (Москва);  
А.И. Кириенко – академик РАМН (Москва);  
Е.Н. Кондаков – д.м.н., профессор (С.-Петербург);  
Д.М. Красильников – д.м.н., профессор (Казань);  
А.Г. Мустафин – академик АН РБ (Уфа);  
И.Г. Русаков – д.м.н., профессор (Москва);  
В.Г. Сахаутдинов – член-корреспондент АН РБ (Уфа);  
Ю.С. Сидоренко – академик РАН и РАМН (Ростов-на-Дону);  
В.М. Тимербулатов – член-корреспондент РАМН, академик АН РБ (Уфа);  
А.М. Шаммазов – академик АН РБ (Уфа).

### **Иностранные члены:**

П. Баргава (P. Barghava) – профессор (США);  
А.А. Люлько – д.м.н., профессор (Украина);  
П.М. Перехрестенко – д.м.н., профессор (Украина);  
Д. Султаналиев – д.м.н., профессор (Казахстан);  
К. Умегава (K. Umezawa) – профессор (Япония);  
Р. Хорстман (R. Horstmann) – профессор (Германия).

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ИНГИБИРОВАНИЕ КЛЕТочНОЙ ИНВАЗИИ И ИНДУЦИРОВАНИЕ АНОИКОЗА  
В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ У МЫШЕЙ ПРИ ПОМОЩИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ПРЕПАРАТА ДТСМ- ГЛУТАРИМИДА**

А. Канеда, Ш.Х. Ганцев, К. Умезава

4

**СООТНОШЕНИЕ ТКАНЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕГО ТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В.В. Кометова, О.В. Воробьева, Р.М. Хайруллин

9

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА**

Р.А. Хвастунов, А.Ю. Мудрый, А.Ю. Ненарокомов,  
А.И. Иванов, С.С. Мишарев, М.В. Козлов

14

## ОПЫТ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

**ФЕМТОСЕКУНДНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В МОДУЛИРОВАНИИ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова, С.С. Пирмамедова

18

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ**

Р.Ф. Адиев, И.И. Хидиятов, Р.З. Султанов, М.В. Казаков, Э.Ф. Валиахметова

21

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ  
РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА СТАРШЕ 60 ЛЕТ**

Р.Г. Бадыков, В.В. Лобода, В.Ф. Чижиков,  
Р.Р. Бадыков, Р.В. Сафиуллин, О.Г. Яковлева

25

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ  
АРЕФЛЮКСНОГО ХОЛЕДОХОДУОДЕНАНАСТОМОЗА**

Ю.С. Винник, М.И. Гульман, Р.А. Пахомова,  
Л.В. Кочетова, Г.Э. Карапетян

29

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ  
ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ**

Ш.Х. Ганцев, Д.Т. Арыбжанов, Ф.Р. Мунасыпов, Р.Р. Саитов, А.Г. Эйдинов

32

**ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T2aНОМО**

А.А. Зимичев

37

**ПРИМЕНЕНИЕ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ  
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

А.А. Калиев

40

**ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ**

Г.Э. Карапетян, Ю.С. Винник, М.И. Гульман, Р.А. Пахомова,  
Л.В. Кочетова, Н.М. Маркелова, Е.С. Василеня, Е.В. Дябкин, Н.И. Цедрик

44

**УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

А.В. Колсанов, Б.И. Харитонов, И.А. Бардовский

47

**ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ  
ШВОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

Д.М. Красильников, М.М. Миннуллин, Я.Ю. Николаев

49

<b>АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПЕРВЫХ 100 ОПЕРАЦИЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО БАНДАЖИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА</b> М.Е. Марголин, Е.И. Марголина	58
<b>КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАКА ВУЛЬВЫ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА</b> Г.А. Неродо, Е.М. Непомнящая, Е.А. Неродо	61
<b>МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛЕГочНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ</b> Е.В. Павлова	67
<b>ИМПЛАНТАЦИЯ ПОСТОЯННОГО ВОДИТЕЛЯ РИТМА ПАЦИЕНТАМ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА</b> В.В. Плечев, И.А. Нагаев, И.М. Карамова, М.В. Назаров, И.Ш. Сагитов, И.Е. Николаева	70
<b>ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ</b> М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Р.Б. Сагитов, Р.М. Сахаутдинов	74
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
<b>ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ БОЛЬНОГО НА ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЙ В СОДЕРЖАНИИ МАРКЕРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ</b> Х.Х. Ганцева, Д.М. Габитова, Л.Т. Сулейманова	79
<b>СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</b> Э.А. Фазлыева, М.П. Миронова, Г.Г. Фасхутдинова, Д.В. Исламгулов	84
<b>ЮБИЛЕИ</b>	
<b>ХУНАФИН С.Н. К 75-летию со дня рождения</b>	90
<b>КОРНИЛАЕВ П.Г. К 60-летию со дня рождения</b>	92
<b>ИНФОРМАЦИЯ</b>	
<b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ</b>	94

## ИНГИБИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ИНВАЗИИ И ИНДУЦИРОВАНИЕ АНОИКОЗА В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ У МЫШЕЙ ПРИ ПОМОЩИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА DTCM-ГЛУТАРИМИДА

А. Канада, Ш.Х. Ганцев, К. Умегава

Университет Кейо, кафедра прикладной химии, факультет науки и технологии, Япония, г. Йокохама  
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
Научно-исследовательский институт онкологии, г. Уфа, Россия  
Медицинский университет Аичи, кафедра скрининга молекулярной таргетной медицины,  
Школа Медицины, Япония, г. Нагакутэ

**Канада Аюми**, научный сотрудник кафедры прикладной химии, факультет науки и технологии университета Кейо, Йокохама 223-0061, Япония

**Ганцев Шамиль Ханафиевич**, зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, д-р мед. наук, профессор,

**Умегава Казуо**, профессор кафедры скрининга молекулярной таргетной медицины, Школа Медицины, Медицинский университет Аичи, Нагакутэ, 480-1195, тел./ факс 81-561-61-1959, e-mail: umezawa@aichi-med-u.ac.jp

Разработан новый противовоспалительный препарат DTCM-глутаримид для ингибирования активации макрофагов. Он показал свою противовоспалительную активность *in vivo*. В настоящем исследовании была оценена противометастатическая активность данного препарата, используя клетки B16-F10 меланомы мыши. DTCM-глутаримид ингибировал клеточную инвазию в камере с использованием геля Matrigel, снизив при этом матричную экспрессию металлопротеиназы 9 (MMP9). Препарат также индуцирует аноикоз в пластинах с покрытием polyHEMA. Он увеличивает экспрессию Bax и снижает Bcl-X<sub>L</sub>, активирует p53, понижая при этом экспрессию MDM2. Было установлено, что DTCM-глутаримид ингибирует клеточную инвазию и индуцирует аноикоз в клетках B16-F10. Он не токсичен, легок в изготовлении, поэтому может стать кандидатом на использование в качестве противоопухолевого препарата.

**Ключевые слова:** DTCM-глутаримид, инвазия, аноикоз, Bax, Bcl-X<sub>L</sub>, p53.

## INHIBITION OF CELLULAR INVASION AND INDUCTION OF ANOIKIS IN MOUSE MELANOMA CELLS BY AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT DTCM-GLUTARIMIDE

A. Kaneda, Sh.Kh. Gantsev, K. Umezawa

Keio University, Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Japan, Yokohama  
Bashkir State Medical University  
Scientific Research Institute of Oncology, Ufa, Russia  
Aichi Medical University, Department of Molecular Target Medicine Screening, School of Medicine, Japan, Nagakute

Previously, we designed DTCM-glutarimide as a novel anti-inflammatory agent inhibiting macrophage activation. It also showed anti-inflammatory activity *in vivo*. In the present research, we evaluated the anti-metastatic activity of this agent using mouse melanoma B16-F10 cells. DTCM-glutarimide inhibited the cellular invasion in the Matrigel chamber assay, lowering matrix metalloproteinase 9 (MMP9) expression. It also induced anoikis rather than apoptosis in polyHEMA-coated plates. It increased Bax and decreased Bcl-X<sub>L</sub> expressions, and activated p53 lowering the MDM2 expression. Thus, DTCM-glutarimide was found to inhibit cellular invasion and to induce anoikis in B16-F10 cells. It is non-toxic, and easily prepared, therefore, is considered to be a new candidate of anti-metastasis agent.

**The key words:** DTCM-glutarimide, Invasion, Anoikis, Bax, Bcl-X<sub>L</sub>, p53.

### Введение

В ходе скрининга ингибиторов транскрипционного фактора NF-κB мы выделили антибиотик, 9-метилстриптимидон из культурального фильтрата микроорганизмов. В анализе, проведенном по гену репортёру, 9-метилстриптимидон ингибировал активность NF-κB и показал селективную цитотоксичность по отношению к клеткам Т-клеточной лейкемии взрослых, в которой NF-κB был активирован [13]. Затем мы попытались получить большее количество этого природного соединения, но продуцирование им микроорганизмов было слабым, а его химический синтез не был эффективным. Далее мы синтезировали около 20 производных, среди которых нами был отмечен DTCM-глутаримид, подавляющий индуцированное липополисахаридами производство NO в клетках макрофагов линии RAW264.7 [7]. DTCM-глутаримид не ингибировал индуцированную липополисахаридами активацию NF-κB в течение 30 мин. Однако было обнаружено, что он ингибирует NF-κB в течение 24 часов. Препарат также показал противовоспалительную активность *in vivo*, ингибировал отторжение трансплантата у мыши после операции по трансплантации сердца [11].

Метастатическая активность раковых клеток часто бывает связана с активностью клеточной инвазии. Меланома - распространенный вид рака кожи, является одним из наиболее злокачественных канцеров с высокой метастатической способностью. Радикальные клетки роста меланомы часто неинвазивны, однако на стадии вертикального роста меланомы и при экспрессии Akt (серин/треониновой протеинкиназы) они становятся высоко инвазивными [4]. Клетки B16 меланомы мыши часто используются для анализа метастазов и инвазии в связи с их потенциальной инвазивной активностью *in vitro* и *in vivo* [5]. Путем последовательных экспериментов на животных была выбрана клеточная линия B16-F10 в качестве линии, обладающей высокой метастатичностью. Аноикоз является видом апоптоза; он возникает из-за недостаточных или ненадлежащих контактов в клеточной матрице [2,6]. Аноикоз играет важную роль в регуляции тканевого гомеостаза при реконструкции ткани, а также в развитии опухолевых метастаз, поэтому наличие сопротивляемости аноикозу считается важным фактором для метастазирования раковых клеток. Таким образом, вещества, индуцирующие аноикоз, могут стать новым противометастатическим средством. Как и апоптоз, аноикоз усиливается Вах и ингибируется Bcl-X<sub>L</sub>, а также другими белками, ингибирующими апоптоз. Белок p53 играет важную роль в индуцировании аноикоза [1,12]. Активность p53 регулируется белком-ингибитором MDM2, который может фосфорилировать при помощи Akt [11]. В настоящем исследовании нами изучалась антиметастатическая активность DTCM-глутаримида; было обнаружено, что он ингибирует инвазию и индуцирует аноикоз в клетках B16-F10.

### Материалы и методы

DTCM-глутаримид (3-[(додецилтиокарбонил) метил] глутаримид) был синтезирован нами, как

было описано выше [7]. Моноклональное антитело мыши анти-p53 было куплено в компании Merck Bioscience (Токио, Япония). Поликлональные анти-MDM2, анти-Вах и анти-Bcl-x<sub>L</sub> кролика были приобретены у компании Santa Cruz Biotechnology (Санта-Крус, штат Калифорния). Моноклональные антитела анти-α-тубулин мыши были куплены в Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури). У компании GE Healthcare (Little Chalfont, Великобритания) были приобретены антитела: анти-кролик-IgG, полученный от козы и анти-мышь-IgG, полученный от овцы.

### Культура клеток

Высоко метастатичные клетки меланомы мыши B16-F10 были выращены в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM; Nissui, Токио, Япония) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (MP Biomedicals Inc, Ирвин, Калифорния), 200 мкг/мл канамицина (Sigma, Сент-Луис, Миссури), 100 ед./мл пенициллина G (Sigma), 600 мкг/мл L-глутамин (Sigma), и 2,25 г/л NaHCO<sub>3</sub> при температуре 37° до 5% CO<sub>2</sub> плюс воздух. Клетки фибробласты мыши NIH-3T3 также выращенные и модифицированные по способу Дульбекко в среде Игла (Nissui) с добавлением 10% телячьей сыворотки (MP Biomedicals Inc), 200 мкг/мл канамицина, 100 ед./мл пенициллина G, 600 мкг/мл L-глутамин и 2,25 г/л NaHCO<sub>3</sub> при температуре 37° до 5% CO<sub>2</sub> плюс воздух.

### Анализ в камере Matrigel

*In vitro* нами был проведен анализ инвазии с помощью 24-луночной инвазивной камеры Matrigel с размером пор 8,0 мкм (BD Biosciences). Фильтры, покрытые гелем Matrigel, были инкубированы в бессывороточной среде по способу Дульбекко в течение 2 часов перед проведением анализа. Фибробласты мышей NIH-3T3 инкубировали в течение 18 часов в бессывороточной среде, содержащей 50 мкг/мл L-аскорбиновой кислоты. Эти условные среды использовались в качестве источника хемоаттрактантов 24-26. Они были разведены в соотношении 1:5 с бессывороточной средой, содержащей 0,1% BSA, и 750 мкл были помещены в нижний отсек пластины Transwell. Затем клетки B16-F10 были ресуспендированы в 500 мкл той же среды, содержащей 0,1% BSA, и помещены в верхний отсек пластины Transwell. После этого клетки инкубировали в течение 24 часов. Их фиксировали и окрашивали при помощи Diff-Quik (Sysmex, Кобе, Япония). Клетки на верхней поверхности фильтра были удалены механически, ватным тампоном; при наблюдении через световой микроскоп были определены инвазивные фенотипы путем подсчета клеток, которые вторглись в нижнюю часть фильтра. Результаты выражали в среднем ±S.E.M. из четырех экземпляров определений.

### РНК изоляция и полуколичественный ПЦР с обратной транскрипцией

Вся клеточная РНК была выделена из клеток B16-F10 с помощью реагента TRIzol (Invitrogen Corp, Карлсбад, Калифорния). Обратная транскрипция проводилась при 37° в течение 120 мин. в наборе для обратной транскрипции с ДНК с высокой про-

пускной способностью (Applied Biosystems, Токио, Япония).

ДНК использовали для ПЦР-амплификации с rTaq ДНК-полимеразой (Takara Inc, Шига, Япония). Количество циклов ПЦР для каждого продукта было определено после подтверждения эффективности усиления и линейной экспоненциальной порции усиления. Последовательности праймеров для полуквантитативного ПЦР с обратной транскрипцией, число циклов и температуры отжига были следующими:

MMP9, 5'-ACCCTGTGTGTTCCCGTTCAT-3' (вперед), 3'-GATACTGGATGCCGTCTATGTCGT-5' (реверс), 30 циклов, 55°; GAPDH, 5'-TGAAGGTCGGTGTGAACGGATTGGC-3' (вперед),

3'-CATGTAGGCCATGAGGTCCACCAC-5' (реверс), 25 циклов, 55°. Продукты ПЦР подвергали электрофорезу в 2% агарозном геле, окрашивали бромидом этидия и визуализировали с помощью ультрафиолетовой лампы.

#### Вестерн блоттинг

Клетки B16-F10 в полной среде ( $3 \times 10^5$  клеток / на блюдо) были посеяны в блюда размером 60 мм (Corning Inc, Корнинг, Нью-Йорк, США). На следующий день среда была заменена на бессывороточную среду, содержащую 0,1% BSA, а затем клетки обрабатывали DTCM-глутаримидом в течение нужного количества времени. Для полного клеточного экстракта клетки лизировали с помощью лизисного буфера (50 mM HEPES [pH 7,4], 150 mM NaCl, 10 mM EDTA-NaOH, 200 mM NaF, 4 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1% нонидата P-40, 0,1 мг / мл леупептина, 15 mM и 1 mM бензамидина PMSF). Для ядерных экстрактов собранных клеток были суспендированы в 400  $\mu\text{l}$  буфера A (10 mM HEPES [pH 7,8], 10 mM KCl, 2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,1 mM PMSF) и инкубировали на льду в течение 15 мин. Ядра осаждали центрифугированием в течение 5 мин. при 14000 оборотах в минуту и температуре 4°, ресуспендировали в 20 ~ 40  $\mu\text{l}$  буфера C (50 mM HEPES [pH 7,8], 50 mM KCl, 300 mM NaCl, 0,1 mM ЭДТА, 1 mM DTT, 0,1 ммоль PMSF, 25% глицерина (в объемном отношении), инкубировали на льду в течение 20 мин. и центрифугировали в течение 10 мин. при 14000 оборотах в минуту и температуре 4°. Надосадочная жидкость использовалась в качестве ядерного экстракта. Все клеточные экстракты или ядерные экстракты (около 10 ~ 30  $\mu\text{g}$ ) варили в буфере загрузки Laemmli и подвергли электрофорезу в SDS полиакриламидном геле. Белки были переведены на 200 мА в течение 1 ч. на мембране Hybond-P (GE Healthcare, Little Chalfont, Великобритания). Мембраны инкубировали 30 мин. при комнатной температуре для блокировки в Tris-буферном растворе с Tween - 20 (TBST), состоящего из: 10 mM Tris -HCl, pH 8,0, содержащем 150 mM NaCl, 0,1% Tween-20 (в объемном соотношении), а 5% (вес/объем) обезжиренного сухого молока или 5% BSA для фосфорилированных белков. После блокировки мембраны инкубировали в течение ночи при температуре 4° в разводе 1:1000 первичного антитела в TBST. По истечении 1 часа после смывки TBST мембраны далее инкуби-

ровали в течение 2 часов при комнатной температуре в 1:5000 анти-IgG кролика или анти-IgG мыши, связанных пероксидазой хрена. Иммунореактивные белки были визуализированы с использованием ECL системы обнаружения, Immobilon Western (Millipore, Billerica, MA).

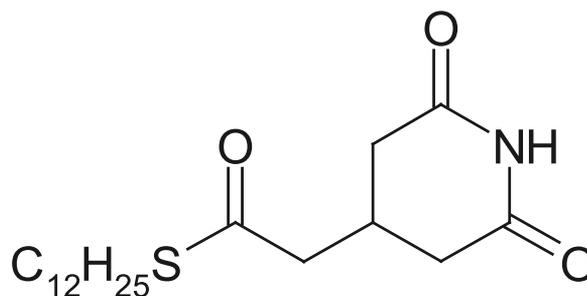
Воздействие для пленок RX-U (Fuji Film, Канава, Япония) производилось, начиная с 10 сек., и доходило до 30 мин.

#### Анализ аноикоза

Анализ аноикоза был выполнен при помощи Набора для Анализа Аноикоза Cytoselect™ (Cell Biolabs Inc., Сан-Диего, Калифорния). Клетки B16-F10 были лишены возможности присоединения к пластиковой пластине при помощи культивирования их в 24-луночном планшете с покрытием polyNEMA. Клетки высевались в лунки с покрытием polyNEMA в бессывороточной среде. После 24 часов роста в суспензии живые клетки окрашивались Calcein - AM, а мертвые - EthD-1. Клетки были сфотографированы с помощью флуоресцентной микроскопии. Кроме того, интенсивность флуоресценции EthD-1 измеряли микропланшетным флуориметром при 525/595 нм.

#### Определение изменения электрофоретической подвижности (EMSA)

Реакционная смесь для связывания содержала ядерный экстракт (5  $\mu\text{g}$  белка), 2  $\mu\text{g}$  поли dI-dC, и 10000 cpm<sup>32</sup> P-меченый зонд (олигонуклеотид, содержащий NF- $\kappa\text{B}$  или AP-1 или NFATc1) в связывающем буфере (75 mM NaCl, 1,5 mM EDTA, 1,5 mM DTT, 7,5% глицерина, 1,5% NP-40, 15 mM Tris -HCl, pH 7,0). Образцы инкубировали в течение 20 мин. при комнатной температуре в этой смеси. Комплексы ДНК/белок были отделены от свободной ДНК в 4% полиакриламидном геле в буфере TBE на 0,25 mM. ДНК-зонды использовались для присоединения к NF- $\kappa\text{B}$  или AP-1 и были приобретены у компании Promega (Мэдисон, Висконсин, США). Следующие последовательности были использованы в качестве NF- $\kappa\text{B}$ : 5'-AGTTGAGGGACTTTCCAGGC-3'. Эти олигонуклеотиды были помечены [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP (3000 Ки/ммоль, (GE Healthcare, Little Chalfont, Великобритания) с использованием полинуклеотидкиназа T4 (Takara, Оцу, Япония) и очищали, пропуская через Nick column (GE Healthcare, Little Chalfont, Великобритания).

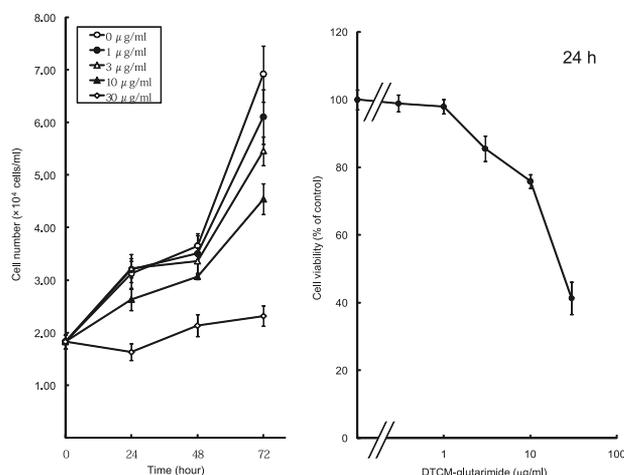


DTCM-glutarimide

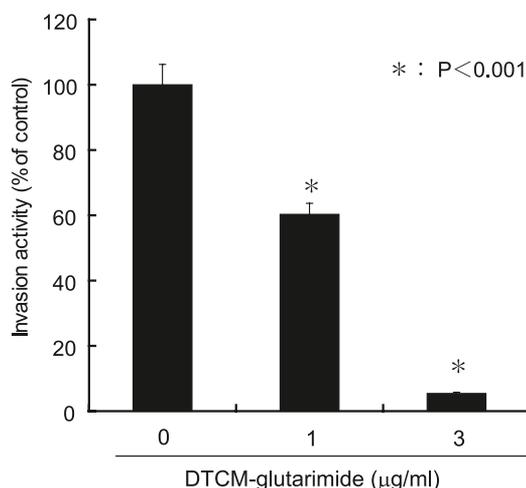
Рис. 1. Структура DTCM-глутаримида

**Результаты и обсуждение**

Высоко метастатические клетки мыши B16-F10 показали высокую инвазивную активность в камере с использованием Matrigel в течение 24 часов. DTCM-глутаримид в количестве 3 мкг/мл слабо ингибирует рост в сывороточной среде и не токсичен в среде с дефицитом сыворотки (рис. 2А, 2В, 2С).

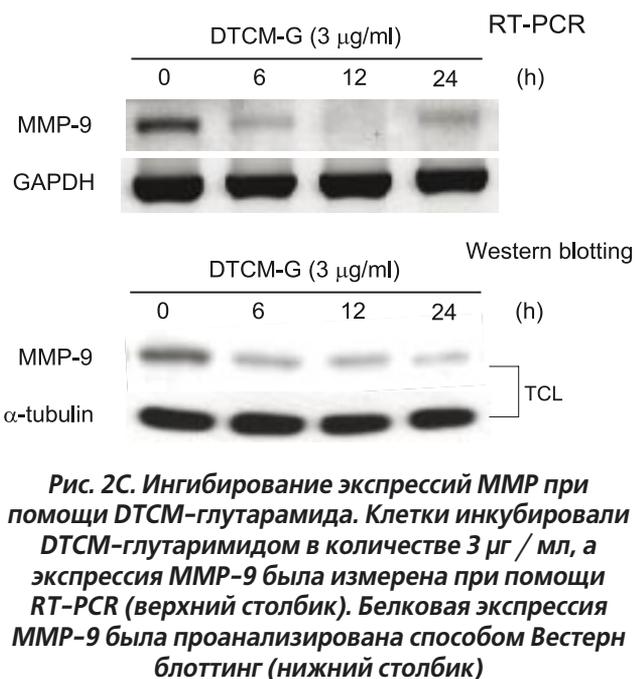


**Рис. 2А.** Влияние DTCM-глутаримида на рост клеток и цитотоксичность. Клетки B16-F10 были инкубированы с указанной концентрацией DTCM-глутаримида в среде с 10% сывороткой. Количество клеток было подсчитано для анализа роста, а их жизнеспособность измерена трипановым синим красителем. Жизнеспособность клеток в бессывороточной среде была лишь незначительно ниже по сравнению с клетками в полной среде



**Рис. 2В.** Ингибирование инвазии клеток B16-F10 препаратом DTCM-глутаримид при инвазивном анализе в камере Matrigel. Клетки инкубировали в камере в течение 24 часов. Инвазивность клеток была подсчитана после окрашивания. Результаты выражали в среднем ± S.E.M из четырех экземпляров определений

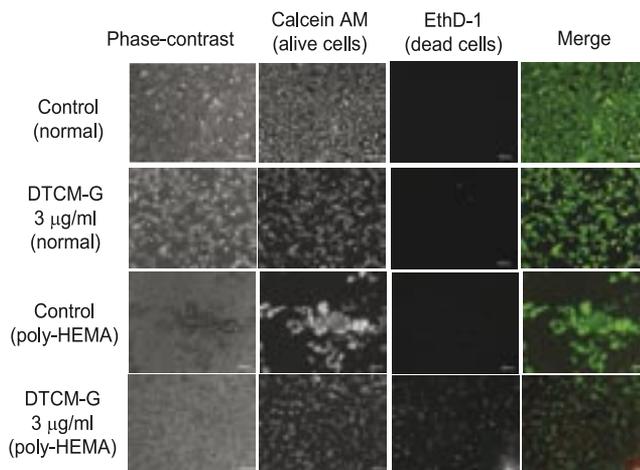
DTCM-глутаримид ингибирует инвазию в количестве 1-3 мкг/мл, как показано на рис. 2В. Что касается механизма ингибирования, мы обнаружили, что DTCM-глутаримид снизил экспрессии матрич-



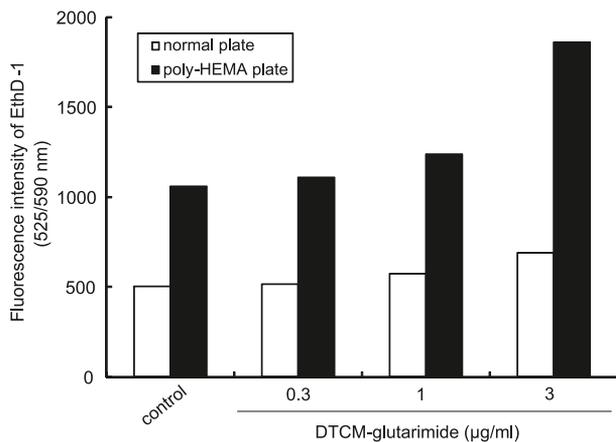
**Рис. 2С.** Ингибирование экспрессии MMP при помощи DTCM-глутаримида. Клетки инкубировали DTCM-глутаримидом в количестве 3 мкг / мл, а экспрессия MMP-9 была измерена при помощи RT-PCR (верхний столбик). Белковая экспрессия MMP-9 была проанализирована способом Вестерн блоттинг (нижний столбик)

ной металлопротеиназы 9 (MMP 9), как показано на рисунке рис. 2С. Он существенно ингибировал экспрессию MMP 9 при анализе ПЦР с обратной транскрипцией и Вестерн блоттинге.

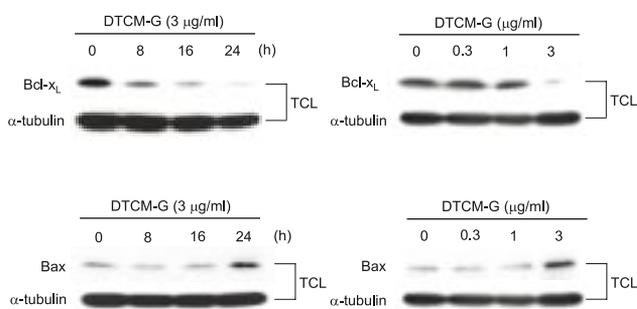
Далее изучалось, может ли препарат изменить экспрессию апоптоза регуляторных генов. Было установлено, что DTCM-глутаримид подавляет экспрессию Vcl-X<sub>L</sub> и повышает ее у Вах (рис. 3А). Он также увеличил ядерное количество p53 и снизил экспрессию MDM2, которая стабилизирует p53 (рис. 3А). Затем мы исследовали влияние DTCM-глутаримида по индукции аноикоза с помощью polyHEMA покрытия пластин. Он индуцировал аноикоз при количестве 3 мкг/мл, в то же время лишь слабо индуцировал апоптоз в пластинах без покрытия, как показано на рис. 3В и 3С.



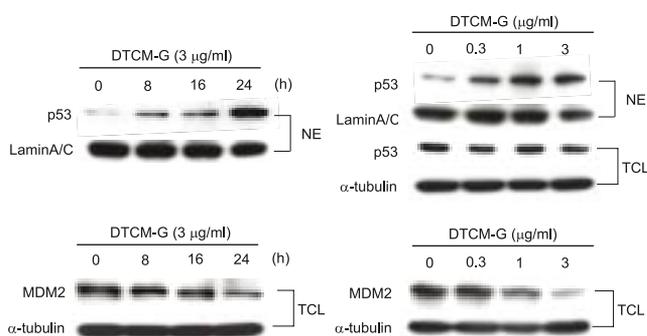
**Рис. 3А.** Эффект DTCM-глутаримида на апоптоз/аноикоз регуляторных белков. (А) Эффект на Vcl-xL и Вах. Количество белка в полной клеточной лизате измерялось анализом Вестерн блоттинг



**Рис. 3В.** Эффект на активность p53 и экспрессию MDM2. Количество p53 было оценено как в ядерном экстракте, так и в общей клеточной лизате, в то время как MDM2 – в общей лизате



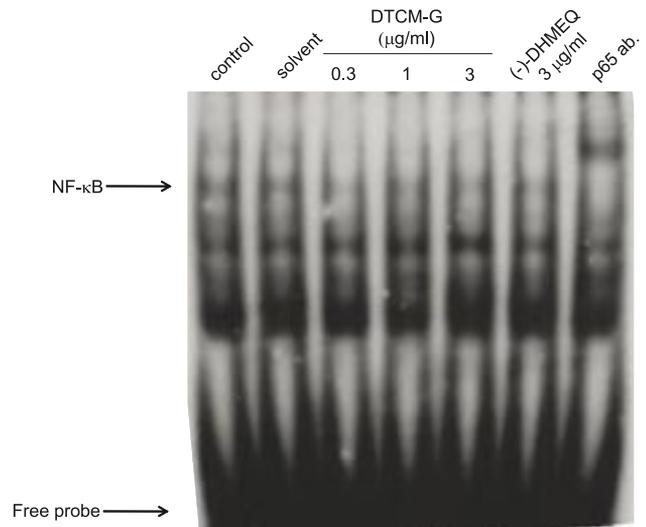
**Рис. 3С.** Индуцирование апоптоза при помощи DTCM-глутаримида в клетках V16-F10. Клетки обрабатывались DTCM-глутаримидом в количестве 3 µg/ml в течение 24 часов, как в пластинах с покрытием роуНЕМА, так и в пластинах без покрытия. Calcein AM окрасил живые клетки, в то время как EthD-1 – мертвые клетки. В общей колонке клетки, окрашенные Calcein AM – зеленого цвета, а EthD-1 – красного



**Рис. 3D.** Количественный анализ апоптоза / апоптоза, индуцированного DTCM-глутаримидом. Клетки обрабатывались, как показано на рис. 3D

Экспрессии MMP9 и Bcl-X<sub>L</sub> зависят от транскрипционного фактора NF-κB. Таким образом, мы исследовали влияние DTCM-глутаримида на NF-κB. Было установлено, что NF-κB слабо активируется в

клетках V16-F10 без стимуляции. DTCM-глутаримид ингибирует активность при количестве 0,3-3 µg/ml, как показано на рис. 4.



**Рис. 4.** Ингибирование активности NF-κB при помощи долгосрочной инкубации с DTCM-глутаримидом. Клетки обрабатывались DTCM-глутаримидом в течение 24 часов, а активность NF-κB измерялась с помощью EMSA

Было установлено, что DTCM-глутаримид обладает противораковой активностью в культуре клеток V16-F10 с высокой метастатичностью меланомы мышей. Он сильно ингибировал клеточную инвазию и индуцировал апоптоз, а не апоптоз (рис. 3А и 3В). Индуцирование апоптоза может способствовать ингибированию роста метастаз in vivo путем удаления рассеянных раковых клеток в организме. Также была снижена экспрессия MMP-9 (рис. 2) и Bcl-x<sub>L</sub> (рис. 3С), возможно косвенно ингибируя активность NF-κB (13,14). DTCM-глутаримид не ингибировал активность NF-κB, индуцированную липополисахаридами в течение 30 мин. (рис. 4), но позже было установлено, что для ингибирования необходимо 24 часа. (рис. 3). Экспрессия NF-κB в клетках V16-F10 относительно слабая, но DTCM-глутаримид ингибировал неиндуцированную активность через 24 часа (рис. 4).

DTCM-глутаримид проявляет противовоспалительную активность, ингибируя отторжение трансплантата без токсичности (4), и данный препарат может быть легко синтезирован (2). Поэтому, несмотря на то, что ее молекулярная цель не была выяснена, это вещество может стать новым средством борьбы с метастазами.

#### Конфликт интересов:

Конфликт интересов отсутствует.

#### Благодарности:

Работа, описанная в этой статье, была частично поддержана грантами от программы грантов «Grants-in-Aid for Scientific Research (B)», и «Grants-in-Aid for Scientific Research» в инновационных областях Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологий Японии.

**Список литературы**

1. Chen F., Wang W., El-Deiry W. S. Current strategies to target p53 in cancer // Biochem. Pharmacol. - 2010. - Vol. 80. - P. 724-730.
2. Coates J.M., Galante J.M., Bold R.J. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death // J. Surg. Res. - 2010. - Vol. 164. - P. 301-308.
3. Downward J. PI3-kinase, Akt and cell survival // Semin. Cell. Dev. Biol. - 2004. - Vol. 15. - P. 177-182.
4. Govundarajan B, Sligh J.E., Vincent B.J., Li M., Canter J.A., Nickloff B.J., et al. Overexpression of Akt converts radical growth melanoma to vertical growth melanoma // J. Clin. Invest. - 2007. - Vol. 117. - P. 719-729.
5. Griswold D.P. Consideration of the subcutaneously implanted B16 melanoma as a screening model for potential anticancer agents // Cancer Chemother. Rep. - 1972. - Vol. 3. - P. 315-324.
6. Grossmann J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis-anoikis // Apoptosis. - 2007. - Vol. 7. - P. 247-260.
7. Ishikawa Y., Tachibana M., Matsui C., Obata R., Umezawa K., Nishiyama S. Synthesis and biological evaluation on novel analogs of 9-methyl-streptimidone, an inhibitor of NF- $\kappa$ B // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2009. - Vol. 19. - P. 1726-1728.
8. Lee C.S., Kwon Y.W., Yang H.M., Kim S.H., Kim T.Y., Hur J. et al. New mechanism of rosiglitazone to reduce neointimal hyperplasia: activation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  followed by inhibition of MMP-9. Arterioscler. Thromb // Vasc. Biol. - 2009. - № 29. - P. 472-479.
9. Mendes S.S., Candi A., Vansteenbrugge M., Pignon M. R., Bult H., Boudjeltia K.Z., Munaut C., Raes M. Microarray Analyses of the Effects of NF-kappaB or PI3K Pathway Inhibitors on the LPS-induced Gene Expression Profile in RAW264.7 Cells : Synergistic Effects of rapamycin on LPS-induced MMP9-overexpression // Cell Signal. - 2009. - №21. - P. 1109-1122.
10. Ogawara Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53 // J. Biol. Chem. - 2002. - Vol. 277. - P. 21843-21850.
11. Takeiri M., Tachibana M., Kaneda A., Ito A., Ishikawa Y., Nishiyama S., Goto R., Yamashita K., Shibasaki S., Hirokata G., Ozaki M., Todo S., Umezawa K. Inhibition of macrophage activation and suppression of graft rejection by DTCM-glutarimide, a novel piperidine derived from the antibiotic 9-methylstreptimidone // Inflammation Research. - 2011. - Vol. 60. - P. 879-888.
12. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // Nature Rev. Cancer. - 2002. - Vol. 2. - P. 594-604.
13. Wang Z., Igarashi M., Ikeda Y., Horie R., Umezawa K. Inhibition of NF-kappa B activation by 9-methylstreptimidone isolated from Streptomyces // Heterocycles. - 2006. - Vol. 69. - P. 377-383.

## СООТНОШЕНИЕ ТКАНЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕГО ТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.В. Кометова, О.В. Воробьева, Р.М. Хайруллин**

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, кафедра анатомии человека, г. Ульяновск  
ГОУ ВПО Чувашский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической патологии с курсом судебной медицины

**Кометова Влада Владимировна,**

аспирант кафедры анатомии человека,

**Воробьева Ольга Васильевна,** доцент кафедры общей

и клинической патологии с курсом судебной медицины,

канд. мед. наук,

**Хайруллин Радик Магзинурович,** зав. кафедрой,

доктор медицинских наук, профессор,

432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,

тел. 8 (842) 232-79-45,

e-mail: vladastasiatema@mail.ru

У 128 пациенток, больных инфильтрирующим типом рака молочной железы, установлены статистически значимые различия в количественном соотношении тканевых компонентов, средних значений Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) и суммарного балла злокачественности при разных гистологических вариантах. Показано, что определение НПИ эффективно независимо от показателей продолжительности жизни пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, паренхима, строма, ноттингемский прогностический индекс, выживаемость.

## THE RATIO OF TISSUE COMPONENTS AND PROGNOSTIC INDICES OF HISTOLOGICAL VARIANTS OF INFILTRATING TYPE OF BREAST CANCER

**V.V. Kometova, O.V. Vorobieva, R.M. Khayrullin**

Ulyanovsk State University, Department of Human Anatomy, Ulyanovsk  
Chuvash State Medical University, Department of General Pathology  
and Clinical Course of Forensic Medicine

*At the study of histological types of 128 patients with infiltrative type of breast cancer statistically significant differences of the quantitative ratio of tissue components, of the average values Nottingham Prognostic Index (NPI) and the total score of malignancy established. It is shown that the definition of NPI effectively regardless of life expectancy of patients.*

**The key words:** breast cancer, parenchyma, stroma, Nottingham prognostic index, survival.

### **Введение**

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) стоит на первом месте от общей заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и составляет 20,5% [3]. Прогноз заболевания коррелирует с биологическими свойствами и морфологическими особенностями опухоли. Известно, что в пределах одного и того же гистологического варианта РМЖ и одинаковой стадии процесса прогноз может существенно варьировать [2]. Известные факторы прогноза РМЖ в основном учитывают комплекс клинических данных и морфологические особенности его паренхиматозных структур. Однако изолированная оценка только паренхиматозного компонента не позволяет дать полноценную характеристику опухоли. Злокачественное образование как ткань является единым целым, в котором паренхима и строма находятся в тесном биологическом единстве. Изучение эпителиально-стромального соотношения в этом смысле имеет большое значение не только в оценке свойств опухоли, но и прогноза её развития.

Содержательная сторона патогистологического заключения при РМЖ во многом зависит от квалификации и стиля изложения морфолога, оно зачастую содержит большой объем информации, трудный для восприятия и обобщения клиницистами. Лучшим способом преодоления неоднозначности заключения и улучшения информативности в морфологическом описании препаратов РМЖ является использование полуколичественных методов его оценки. Наиболее эффективными для этого, на наш взгляд, могут служить Ноттингемский прогностический индекс (далее - НПИ) и суммарный балл злокачественности (далее - СБЗ). НПИ был разработан в 1982 году специалистами Великобритании, работающими в центре по исследованию РМЖ в Ноттингеме [2]. Он позволяет связать стандартно описываемые характеристики рака молочной железы, такие как размер опухоли, степень её злокачественности и статус регионарных лимфатических лимфоузлов. НПИ мало известен в России, но с ус-

пехом применяется в Италии, Дании и Швеции [2]. В зависимости от НПИ разработана шкала оценки 5-летней выживаемости больных РМЖ. Сравнительно недавно был предложен показатель СБЗ, в котором используется суммарная оценка шести основных морфологических признаков, характеризующих злокачественность опухоли при рутинном гистологическом исследовании РМЖ для прогноза дальнейшего течения опухолевого процесса [1].

### **Цель исследования**

Целью исследования было определение соотношений тканевых компонентов и значений НПИ и СБЗ в гистологических вариантах инфильтрирующего типа рака молочной железы в зависимости от показателей послеоперационной продолжительности жизни пациентов.

### **Материалы и методы**

Материалом послужили биоптаты опухолей 128 пациенток с клинически установленным диагнозом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, находившихся на обследовании и лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск) в 2004-2006 гг. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 8 лет. Средний возраст пациенток составил  $58,2 \pm 8,7$  лет. Для гистологического исследования материал забирали из центра и периферии опухолевого узла, из которого готовили микропрепараты толщиной срезов 3-5 мкм. Использовали стандартные гистологические методы окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и альциановым синим. Тип опухоли определяли в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей молочной железы № 2 от 1984 года, степень злокачественности РМЖ устанавливали по схеме R. Scarff – H. Bloom – R. Richardson Score – SBR [6]. Морфометрию паренхимы и стромы в препаратах проводили с помощью компьютерной программы «Image Tool 3.0» (США) в 30 полях зрения при увеличении  $\times 100$  и в 30 полях зрения при увеличении  $\times 400$ . В каждом

поле зрения считали количество раковых структур, удельную площадь паренхимы, удельную площадь стромы, их процентное соотношение и количество сосудов стромального компонента. Все случаи были распределены на три группы в зависимости от гистологического варианта РМЖ: 1 группа - инфильтрирующий протоковый (ИПР) – 46 случаев (35,9%); 2 группа – инфильтрирующий дольковый (ИДР) – 38 случаев (29,7%); 3 группа – инфильтрирующий смешанный (дольково-протоковый) (ИСП) – 44 случая (34,4%). Высокодифференцированная карцинома (3-5 баллов) была выявлена у 30 больных (G1); умеренно дифференцированная карцинома (6-7 баллов) была у 71 больной (G2); низкодифференцированная карцинома (8-9 баллов) была обнаружена в 28 случаях (G3). НПИ рассчитывали по формуле:  $NPI=G+L+(S \times 0,2)$ , в которой G – степень злокачественности, L – количество поражённых метастазами лимфоузлов, S – максимальный размер опухолевого узла с точностью до миллиметра. Для оценки СБЗ использовали следующие критерии [1]: степень дифференцировки – от 1 до 4 баллов; клеточный полиморфизм – от 1 до 3 баллов; митотическую активность – от 1 до 3 баллов; характер инвазивного роста – от 1 до 4 баллов; наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы – от 1 до 3 баллов; клеточную реакцию в строме опухоли – от 1 до 3 баллов. СБЗ определяли как простую сумму баллов критериев. Для оценки различий средних значений показателей исследованных групп пациенток использовали стандартную опцию ANOVA лицензионной программы «Statistica 8.0» фирмы Statsoft. Inc (США) с критерием Bonferroni.

### Результаты и обсуждение

Исследование показало, что во всех группах случаев инфильтрирующего типа РМЖ стромальный компонент опухоли составляет  $65,3 \pm 0,48\%$ , а на паренхиму приходится  $34,7 \pm 0,48\%$  всего объёма новообразования. Значения долей паренхиматозного и стромального компонентов варьируют в широких пределах независимо от гистологического варианта РМЖ - от 7,24% до 85,73% и от 14,27% до 92,76% соответственно. Средние значения долей компонентов ( $P \pm \sigma$ ) в разных группах не различались, но при этом доля паренхиматозного компонента была статистически значимо ниже стромального (таблица 1). Строма опухолей

большой частью была построена из зрелых коллагеновых волокон, хорошо прокрашивающихся пикрофуксином. В группе случаев ИДР чаще встречались очаги гиалиноза стромы с гомогенизацией соединительной ткани, в группе ИПР чаще отмечались зоны незрелой соединительной ткани. Во всех группах встречались зоны отёка стромального компонента, в группе случаев ИПР миксоматоз встречался чаще и был более выраженным. Паренхима опухоли была представлена железистыми и солидными структурами, а также изолированными клетками в различном их соотношении. При этом расположение раковых комплексов в строме было неравномерным. Их количество варьировало в широких пределах - от 8 до 898 структур в одном поле зрения площадью  $0,152 \text{ мм}^2$ . В группе случаев ИПР отмечалось меньшее количество раковых структур, а при ИДР наблюдали их максимальное количество на единицу площади -  $79,3 \pm 29,6$  и  $379,7 \pm 132$  ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 1). В группе случаев ИСП количество эпителиальных раковых структур составило в среднем  $178,7 \pm 104$ . Паренхиматозно-стромальное соотношение было минимальным в группе случаев ИДР -  $0,45 \pm 0,18$ , максимальные значения отмечались в группе случаев ИСП -  $0,86 \pm 0,68$ . Статистически значимые различия паренхиматозно-стромального соотношения были выявлены в парах групп ИПР-ИСП и ИДР-ИСП ( $p < 0,001$ ). В паре групп ИПР-ИДР достоверного различия в паренхиматозно-стромальном соотношении не установлено ( $p > 0,05$ ). Сосудистое русло исследованных случаев РМЖ было представлено преимущественно сосудами капиллярного типа. Средняя их плотность составила  $5,21 \pm 3,47$  сосудов на одно поле зрения размером  $0,152 \text{ мм}^2$  (таблица 1). Достоверных различий плотности сосудов в исследованных группах ИРМ не выявлено.

Продолжительность жизни больных после установления диагноза исследовалась по данным соответствующего регистра. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости были практически одинаковы в группах инфильтрирующего долькового и смешанного вариантов РМЖ (84,2% и 88,4%). Ниже 5-летняя выживаемость была в группе ИПР (65,2%). Данные о показателях выживаемости больных в трёх группах РМЖ в зависимости от продолжительности жизни больных после установления диагноза представлены в таблице 2.

Таблица 1

Средние значения морфометрических характеристик гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ (долей  $P \pm \sigma$ , абсолютных показателей  $M \pm \sigma$ ) исследованных пациенток

Гистологический вариант РМЖ и число наблюдений	Количество раковых структур ( $M \pm \sigma$ )	Доля паренхиматозного компонента ( $P \pm \sigma$ )	Доля стромального компонента ( $P \pm \sigma$ )	Паренхиматозно-стромальное соотношение ( $M \pm \sigma$ )	Количество сосудов ( $M \pm \sigma$ )
ИПР n=46	$79,29 \pm 29,63$	$36,3 \pm 0,48$	$63,7 \pm 0,48$	$0,59 \pm 0,21$	$4,98 \pm 2,44$
ИДР n=38	$379,7 \pm 132$	$31,2 \pm 0,46$	$69,8 \pm 0,46$	$0,45 \pm 0,18$	$5,82 \pm 5,17$
ИСП n=44	$178,7 \pm 104$	$36,1 \pm 0,48$	$63,9 \pm 0,48$	$0,86 \pm 0,68$	$5,02 \pm 2,76$
Среднее значение показателя для всех случаев	$204,1 \pm 148$	$34,7 \pm 0,48$	$65,3 \pm 0,48$	$0,69 \pm 0,53$	$5,21 \pm 3,47$

Таблица 2

**Показатели послеоперационной выживаемости исследованных пациенток в зависимости от гистологического варианта РМЖ, n (%)**

Характеристика продолжительности жизни пациенток	ИПР	ИДР	ИСР
Пациентка жива по настоящее время	29 (63%)	31 (81,6%)	37 (84,1%)
Умерла, прожив более 5 лет	1 (2,2%)	1 (2,6%)	1 (2,3%)
Умерла, прожив от 3 до 5 лет	7 (15,2%)	2 (5,3%)	3 (6,7%)
Умерла, прожив от 1 до 3 лет	7 (15,2%)	3 (7,9%)	2 (4,6%)
Умерла, прожив менее 1 года	2 (4,4%)	1 (2,6%)	1 (2,3%)

Десять лет назад группа японских авторов в проспективном исследовании ИПР варианта РМЖ показала, что выраженный склероз стромы и преобладание стромального компонента над паренхиматозным коррелирует с низкой выживаемостью больных [4,5]. Нами отдельно были проанализированы морфометрические характеристики гистологических вариантов РМЖ пациенток, умерших после операции, в пределах наблюдения, в том числе по истечении 5 лет после операции. Согласно результатам исследования, у умерших пациенток не только в ИПР варианте, но и в ИДР и ИСР вариантах РМЖ преобладали опухоли с резко выраженной склеротической стромой (48,4%), а также с миксоматозом стромы (71%). Количество структур варьировало от 10 до 463. В препаратах групп ИСР и ИДР вариантов РМЖ умерших пациенток по сравнению со всей группой пациенток на единицу площади приходилось достоверно меньшее количество структур, во всех группах умерших пациенток различия в долях ракового эпителиального и стромального компонентов были более значимы ( $p < 0,001$ ). Статистически значимое снижение паренхиматозно-стромального соотношения почти в два раза в группе умерших пациенток ( $0,36 \pm 0,23$ ) по сравнению со всей группой ( $0,69 \pm 0,53$ ) доказывает, что независимо от гистологического варианта РМЖ, преобладание стромального компонента над опухолевым является неблагоприятным признаком в прогнозе развития заболевания (таблица 3).

Наконец, нами были определены полуколичественные показатели НПИ и СБЗ во всех трёх группах гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ отдельно для всех пациенток и для группы пациенток, умерших после операции (таблица 4). Дисперсионный анализ средних значений как НПИ, так и СБЗ, показал статистически значимые их различия для всех групп гистологических вариантов РМЖ, независимо от показателей выживаемости, за исключением средних значений СБЗ для умерших пациенток. Различия в этой группе для СБЗ оказались незначимыми и изменялись в пределах от  $15,7 \pm 0,9$  для ИСР варианта до  $17,2 \pm 1,6$  для ИДР варианта РМЖ. Попарные сравнения средних значений НПИ и СБЗ разных гистологических

Таблица 3

**Средние значения морфометрических характеристик гистологических вариантов инфильтрирующего типа РМЖ (долей  $P \pm \sigma$ , абсолютных показателей  $M \pm \sigma$ ) умерших пациенток**

Гистологический вариант РМЖ и число наблюдений	Количество раковых структур ( $M \pm \sigma$ )	Доля паренхиматозного компонента ( $P \pm \sigma$ )	Доля стромального компонента ( $P \pm \sigma$ )	Паренхиматозно-стромальное соотношение ( $M \pm \sigma$ )	Количество сосудов в опухоли ( $M \pm \sigma$ )
ИПР n=17	$92,49 \pm 63,3$	$33,01 \pm 0,18$	$66,98 \pm 0,25$	$0,42 \pm 0,23$	$4,32 \pm 2,79$
ИДР n=7	$308,7 \pm 101,39$	$15,98 \pm 0,45$	$84,05 \pm 0,19$	$0,19 \pm 0,06$	$8,18 \pm 2,16$
ИСР n=7	$165,92 \pm 76,69$	$27,37 \pm 0,12$	$72,79 \pm 0,20$	$0,39 \pm 0,09$	$2,18 \pm 1,98$
Среднее значение показателя для всех случаев	$131,34 \pm 102,52$	$29,97 \pm 0,29$	$70,05 \pm 0,27$	$0,36 \pm 0,23$	$4,53 \pm 3,06$

вариантов, включая среднее значение показателей всех вариантов суммарно (таблица 4) для всей исследованной нами группы пациенток и группы умерших пациенток, показали статистически высоко значимые различия ( $p < 0,001$ ). НПИ был достоверно выше при ИПР варианте РМЖ ( $4,1 \pm 1,38$ ), а СБЗ - при ИДР варианте ( $15,3 \pm 1,3$ ). Суммарный показатель НПИ в общей группе  $3,2 \pm 0,96$  был существенно ниже, чем в группе умерших пациенток  $4,6 \pm 1,1$  (таблица 4).

Таблица 4

**Средние значения НПИ и СБЗ гистологических вариантов РМЖ в группе всех исследованных пациенток и в группе умерших в течение 5 лет после операции ( $M \pm \sigma$ )**

Гистологический вариант РМЖ	Все пациентки (n=128)		Пациентки, умершие после операции (n=31)	
	НПИ	СБЗ	НПИ	СБЗ
ИПР	$4,1 \pm 1,38$	$13,0 \pm 2,8$	$4,7 \pm 1,1$	$16,0 \pm 1,6$
ИДР	$3,3 \pm 0,08$	$15,3 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,2$	$17,2 \pm 1,6$
ИСР	$2,8 \pm 0,52$	$12,7 \pm 1,8$	$4,2 \pm 1,0$	$15,7 \pm 0,9$
Среднее значение показателя для всех вариантов суммарно	$3,2 \pm 0,96$	$13,4 \pm 1,0$	$4,6 \pm 1,1$	$16,1 \pm 1,6$

### Заключение

Таким образом, проведённое нами исследование продемонстрировало существенные различия в морфометрических характеристиках соотношения тканевых компонентов при разных гистологических вариантах инфильтрирующего типа РМЖ. При всех гистологических вариантах доля стро-

мального компонента опухоли преобладает над паренхиматозным. Паренхиматозно-стромальное соотношение минимально при ИДР варианте РМЖ и максимально при ИСР – варианте. Статистически значимое меньшее количество раковых структур на единицу площади среза наблюдается при ИПР варианте РМЖ, максимальное количество – при ИДР варианте. Плотность сосудов в стромальном компоненте опухоли не зависит от её гистологического варианта. Обнаруженные особенности более выражены у пациентов, умерших в разные сроки после операции. Нами впервые установлены статистически значимые различия средних значений НПИ и СБЗ при разных гистологических вариантах инфильтрирующего типа РМЖ. Максимальное значение НПИ присуще для ИПР варианта РМЖ, максимальное значение СБЗ – для ИДР варианта. Определение НПИ эффективно независимо от показателей продолжительности жизни пациентов.

### Список литературы

1. Занкин В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы) / В.В. Занкин, В.В. Кометова, М.М. Лазаревский // Материалы VI Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения». – Ульяновск, 2009. – С. 48-50.
2. Филатов А.В. Определение степени злокачественности рака молочной железы // Архив патологии. – 2009. – №1. – С. 53-57.
3. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.
4. Hasebe T. Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma: an indicator of high tumor aggressiveness / T. Hasebe, H. Tsuda, S. Hirohashi et al. // Japanese Journal of Cancer Research. – 1996. – Vol. 87. – P. 385–394.
5. Hasebe T. Prognostic significance of fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective observational study / T. Hasebe, S. Sasaki, S. Imoto, K. Mukai, T. Yokose, A. Ochiai // Modern Pathology. – 2002. – Vol. 15. – №5. – P. 502-516.
6. Scarff R.W., Torloni H. Histological Typing of Breast Tumors. International Histological Classification of Tumours. – WHO, Geneva, 1968. – Vol. 2. – №2. – P. 13–20.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

Учебное пособие

## Аритмология: клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катететрной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств

Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др

- Данные рекомендации являются вторым, дополненным и переработанным изданием, составленным рабочей группой ВНОА с учетом мнения экспертов ВНОК и комитета экспертов по клинической электрофизиологии и имплантируемым устройствам. Также учтены международные рекомендации Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Французского общества кардиологов, Канадского общества кардиологов, общества кардиологов Великобритании, Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии.
- Рекомендации предназначены широкому кругу врачей: кардиологам, кардиохирургам, аритмологам, реаниматологам, педиатрам, терапевтам, а также студентам старших курсов медицинских вузов.



304 с., 2010 г.  
Цена 440 руб.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: (495) 921-39-07.

Книга – почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,

e-mail: [bookpost@geotar.ru](mailto:bookpost@geotar.ru)

Интернет-магазин: [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru),  
[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)

### Контакты

Оптовая продажа, Тел./факс: (495) 921-39-07,

e-mail: [iragor@geotar.ru](mailto:iragor@geotar.ru)

Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:

НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи) вход в магазин со стороны Детского парка, Тел.: 8 (916) 877-06-84;

м. «Кольково», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.

м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства «ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА**

**Р.А. Хвастунов, А.Ю. Мудрый, А.Ю. Ненарокомов, А.И. Иванов, С.С. Мишарев, М.В. Козлов**

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра онкологии с курсом онкологии ФУВ  
ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1

*Хвастунов Роман Александрович*, зав. кафедрой, главный онколог Волгоградской области, д-р мед. наук, профессор,

*Мудрый Алексей Юрьевич*, хирург-онколог,

*Ненарокомов Александр Юрьевич*, ассистент кафедры онкологии, канд. мед. наук,

*Иванов Александр Игоревич*, ассистент кафедры онкологии, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,

*Мишарев Сергей Сергеевич*, хирург-онколог,

*Козлов Михаил Валерьевич*, врач-эндоскопист,

400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 78,

тел. 8 (927) 253-56-31,

e-mail: alexwise72@gmail.com

*В статье рассмотрены вопросы оптимизации хирургического лечения местнораспространенного и метастатического рака кардиоэзофагеального перехода, избавляющего больных от носительства гастростом. Изучены непосредственные и отдаленные исходы 238 операций, выполненных в период с 1990 по 2010 годы. Отмечены преимущества оперативных и эндоскопических вариантов пищевода стентирования перед гастростомиями. Определены показания и условия выполнения различных вариантов стентирования. Выполнение циторедуктивных трансплевральных резекций не сопровождалось эскалацией послеоперационной летальности, увеличивало продолжительность жизни пациентов и создавало условия для адьювантной химиотерапии.*

**Ключевые слова:** кардиоэзофагеальный рак, стентирование, циторедуктивные паллиативные резекции.

## **SURGICAL PALLIATIVE AND SYMPTOMATIC TREATMENT OF REGIONAL CANCER OF THE CARDIOESOPHAGEAL JUNCTION**

**R.A. Khvastunov, A.Yu. Mudryy, A.Yu. Nenarokomov, A.I. Ivanov, S.S. Misharev, M.V. Kozlov**

Volgograd State Medical University, Oncology Chair with course of Oncology  
Volgograd Regional Oncological Dispensary №1

*The article deals with the issues regarding the optimization of surgical treatment strategies in regional and metastatic cancer of the cardioesophageal junction which result in elimination of gastric fistulas. Short- and long-term effects of 238 surgeries between 1990 and 2010 have been studied. The benefits of surgical and endoscopic esophageal stenting over gastrostomy have been reported. The indication for and esophageal stent placement procedures have been defined. The article concludes that cytoreductive transpleural resection surgeries were not associated with increased post-operative mortality. However, they resulted in prolongation of patient's lives and creating proper conditions for delivering adjuvant chemotherapy.*

**The key words:** cancer of the cardioesophageal junction, stenting, cytoreductive palliative resection surgery.

Век высокотехнологичной хирургии и таргетной химиотерапии существенно раздвинул границы методов лечения распространенных злокачественных новообразований. Сегодня уже не оспаривается тактика

настойчивой хирургической циторедукции в целых отраслях паллиативной онкохирургии – при колоректальном раке, раке почки, раке яичников [2,3]. Расширен арсенал эндоскопических методов, направленных

на сохранение и восстановление качества жизни пациентов [4,5,6]. Изучению подобных тенденций в хирургии распространенного и метастатического юкстакардиального рака и посвящено наше исследование.

### Цель исследования

Разработать современную тактику паллиативного и симптоматического хирургического лечения больных стенозирующими формами распространенного рака кардиоэзофагеального перехода, избавляющего больных от носительства гастростом.

### Материалы и методы

Под юкстакардиальными мы понимаем гастроэзофагеальные железистые и пищеводные плоскоклеточные раки с эпицентром в проекции Z-линии пищеводно-желудочного перехода либо в 5 см от него по обе стороны диафрагмы, имеющие много общего в подходах хирургического лечения.

С 1990 по 2010 годы в торакоабдоминальном отделении ГБУЗ ВОКОД №1 под наблюдением находилось 722 таких больных, из них 226 (31,3%) имели IV стадию заболевания. До 1996 года в качестве радикальных операций выполнялись только типичные резекции кардии и нижнегрудного отдела пищевода через правосторонний плевральный доступ. При распространенном раке, следуя классическим установкам, в этот период было сформировано 50 гастростом, составивших контрольную группу исследования. После 1996 года модернизировали хирургическую тактику, в радикальных целях применяя расширенные D3 и расширенно-комбинированные резекции через правый и левый трансплевральный подход. Принципиально отказавшись от гастростом, в это время было выполнено 135 стентирований и 53 паллиативные резекции запущенных юкстакардиальных карцином. Эти случаи вошли в состав 1-й основной и 2-й основной групп исследования.

Таблица 1

### Общая характеристика больных запущенным юкстакардиальным раком

Параметры	Гастростомии. Контрольная группа (n=50)	Стентирование. Основная группа 1 (n=135)	Паллиативные резекции. Основная группа 2 (n=53)
Средний возраст	59,9±8,1	62,1±9,2	55,5±9,0*
Местнораспространенный рак	50,0±6,1%	13,3±2,9%*	45,3±6,8%
Метастатический рак	50,0±6,1%	86,7±2,9%*	54,7±6,8%
Дисфагия III-IVст.	62,0±3,1%	96,3±1,2%*	13,2±4,2%*
ИМТ < 16 кг/м <sup>2</sup>	34,0±6,7%	33,3±4,1%	7,5±3,6%*
Жизнеугрожающие осложнения (кровотечения, перфорация, анемия)	38,0±6,9%	18,5±3,3%*	34,0±6,5%
Сопутствующие заболевания	66,0±6,7%	66,7±4,1%	69,8±6,3%

\*- достоверные различия,  $p < 0,05$

Данные наблюдения отличало преобладание мужчин – 177 (74,4±2,9%) в среднем возрасте 60,2±9,3 лет с преимущественным поражением желудка аденокарциномой – 188 (78,7±2,7%) с метастазами (71,8±2,9%) и обширным местным распространением (75,6±2,8%). Все пациенты страдали дисфагией: в 73,9±2,8% – III–IV степени, что побуждало изыскивать современные способы ее ликвидации. Ведущим симптомом являлось истощение с ИМТ < 16 (27,7±2,9%), которое ретушировало другие проявления болезни и выраженность сопутствующих заболеваний. Групповое распределение характеристик представлено в таблице 1, при этом показатели стомированных и стентированных пациентов оказались однообразными по исходным параметрам. Достоверные отличия касались кандидатов на паллиативную резекцию. Критерии их операбельности отличались определенной жесткостью: отбирали относительно молодых пациентов, не изнуренных дисфагией и истощением на почве терминальной диссеминации.

Методики гастростомий были общепринятыми: 26 из них сформировали по способу Витцеля, 24 – по Топроверу.

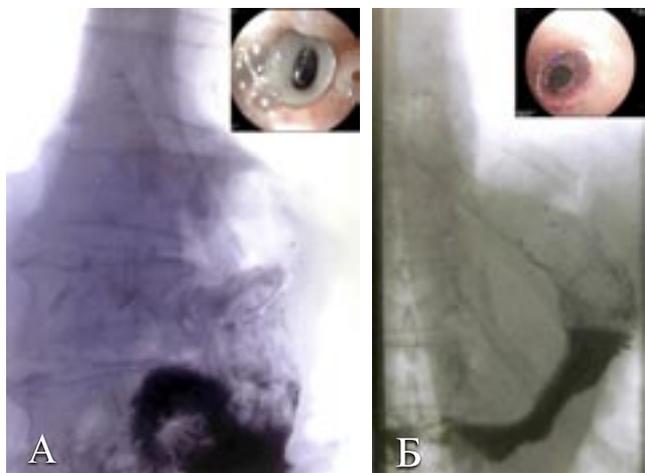
Из 135 стентирований 120 выполнили ригидными протезами собственного производства из полиэтилена, разрешенного к применению в пищевой и медицинской промышленности (рис. 1А). Технология изготовления проста и отличается дешевизной. Протез диаметром 1 см удерживался в опухоли за счет ребристой наружной поверхности, раструба в проксимальной его части и стопорного кольца, устанавливаемого на резьбу в дистальной части после гастротомии. Сюда же монтируется антирефлюксная манжета. В комплект входит струна-проводник, по которой в просвет опухоли доставляется буж, снабженный эндопротезом. При сложном внутреннем рельефе опухоли производилось заблаговременное пробное внедрение проводника под рентгеновским контролем, ни разу не сопровождавшееся ятрогенными перфорациями. В 18 случаях мы не смогли осуществить предварительную интубацию желудка проводником и благополучно решили эту задачу в ходе операции с помощью мануального контроля через просвет желудка после гастротомии.

При 14 гастроэзофагеальных раках с тотальным поражением желудочной стенки гастротомия была невозможна. Протез устанавливали без особых затруднений и не снабжали его ни стопорным кольцом, ни антирефлюксной манжетой. Ответственным моментом в этих случаях считали верную оценку плотности фиксации протеза в опухоли, единственной предупреждающей его от смещения в пищевод.

Получив положительный опыт 103 открытых операций, в 17 благоприятных случаях, когда передняя стенка желудка была почти интактна, доступна для инструментальной пальпации и позволяла следить за эндогастральными манипуляторами, мы использовали лапароскопический контроль. Для этого камеру устанавливали параумбиликально, а манипуляционный лапаропорт – под мечевидным отростком. Через него осуществляли идентификацию

цию стента, его удержание в желудке и оценку фиксации.

Также в период с 2008 года мы эндоскопически установили 15 саморасширяющихся покрытых стентов корейского производства под прямым рентгенотелевизионным контролем (рис. 1Б).



**Рис. 1. Рентгенограммы и эндофото ригидного (А) и саморасширяющегося (Б) стентов**

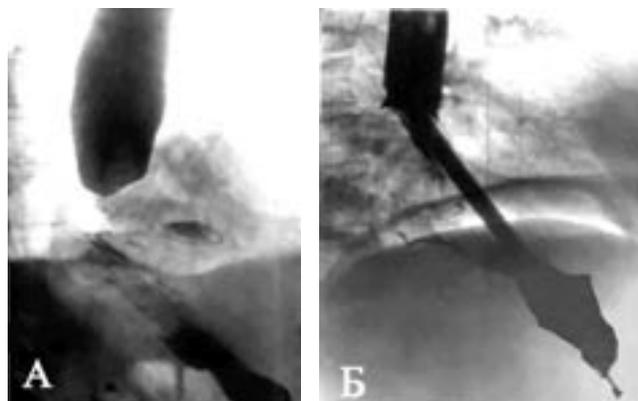
Среди 53 паллиативных вмешательств было 19 проксимальных резекций и 34 гастрэктомии: в расширенном варианте D 2,3-36 (67,9±6,4%) случаев и в комбинированном – 23 (43,4±6,8%) со спленэктомией (17), субтотальной резекцией поджелудочной железы (6), резекцией печени (3), гемиколэктомией (3), резекцией перикарда, диафрагмы и адrenaлэктомией (3). В 3 (5,7±3,2%) случаях после обширных резекций произведена одномоментная колоэзофагопластика. Итак, каждая вторая паллиативная резекция отличалась от стандарта.

### **Результаты и обсуждение**

Ожидаемо низкая продолжительность жизни (3,4±0,2 мес.) после гастростомий сопровождалась неожиданно высокой летальностью (12,0±3,6%) и частотой осложнений (40,0±6,9%), среди которых преобладали гнойные (некроз стомы, мацерации кожи, абсцедирование). Основной причиной этого являлись трудности стомирования параканкрозно воспаленного желудка, фиксированного обширной опухолью. В свете контрольных результатов безопасности гастростом при распространенном кардиоэзофагеальном раке показалась нам преувеличенной.

При установке 135 стентов в зону кардиоэзофагеального перехода выявлено 17 (12,6±2,9%) осложнений с 3 (2,2±1,3%) летальными исходами. Непосредственные результаты выглядели предпочтительнее контрольных ( $p < 0,05$ ), тогда как продолжительность жизни пациентов существенно не менялась – 4,6±0,2 мес. Открытый способ применяли в непростых ситуациях: при протяженных сужениях (22); сложном внутреннем рельефе опухоли (24); при полных стойких стриктурах (15), толерантных к электрохирургической реканализации (3); в экс-

тренном порядке (16); в комбинации с сочетанными гастроэнтеростомиями при пилоробульбарном стенозе (2); после ранее перенесенных лапаротомий (18); а также в случаях рецидива рака в анастомозах (3) (рис. 2).



**Рис. 2. А. Состояние после субтотальной проксимальной резекции желудка с резекцией грудного пищевода, рецидив в области анастомоза, полная дисфагия. Б. Состояние после эндопротезирования**

После 103 лапаротомных стентирований последовало 13 (12,6±3,3%) осложнений, из них 2 (1,9±1,3%) фатальных. К специфическим осложнениям ригидного стентирования отнесли 2 (1,9±1,3%) случая линейного надрыва циркулярных коротких опухолевых стриктур, полученных при избыточно насильственном внедрении протезов, в итоге герметично прикрывших зоны перфорации, а также миграцию 2 (1,9±1,3%) стентов: один – в пищевод, низведен рестентированием; второй – в желудок, извлечен, желудок стомирован. Возникло 2 (1,9±1,3%) фатальных кровотечения. Причем в одном из них источником являлась опухоль, в другом – язва двенадцатиперстной кишки, синхронная с распространенным раком желудка.

Для 17 протезирований с лапароскопической поддержкой отбирали случаи, простые по технике исполнения. Осложнения возникли дважды (11,8±7,8%) с одним (5,9±5,7%) летальным исходом от ТЭЛА. Конверсия к лапаротомии потребовалась однажды – при стойкой стриктуре, неподвластной бужированию.

В отсутствие осложнений больные приступали к питанию жидкими смесями, кашами, пюре, фаршем к исходу первых-вторых суток. Вообще не имели диетических ограничений 15 пациентов, которым по общепринятым методикам установили саморасширяющиеся нитиноловые протезы с 2 (13,3±8,8%) осложнениями в виде пневмонии (1) и миграции стента (1), устраненной эндоскопической репозицией. В 8 случаях требовались сеансы предварительной электрохирургической реканализации для достижения диаметра опухолевого канала 0,9 см.

После 53 паллиативных трансплевральных резекций последовало 13 (24,5±5,9%) осложнений и 1 (1,9±1,9%) смерть от разгерметизации пищеводно-тонкокишечного анастомоза. Превалировали плев-

ропневмонии, отечные формы послеоперационных панкреатитов, немногочисленные случаи нагноения послеоперационной раны. Риск осложнений не был ассоциирован ни с объемом операций, ни с циторедуктивной лимфодиссекцией, ни с колозофагопластикой.

Все пациенты были реабилитированы к исходу 3 недели после операции и могли приступить к полноценной химиотерапии в условиях полного излечения от источника дисфагии, кровотечения, опухолевого распада. Самостоятельным лечебным потенциалом обладали циторедуктивные резекции при перитонеальной диссеминации, ограниченной одним этажом брюшной полости (P1), в IIIb стадии, при минимальной макроскопической остаточной опухоли (R2), когда они достоверно увеличивали продолжительность жизни больных до  $17,1 \pm 2,4$  –  $23,3 \pm 3,3$  мес.

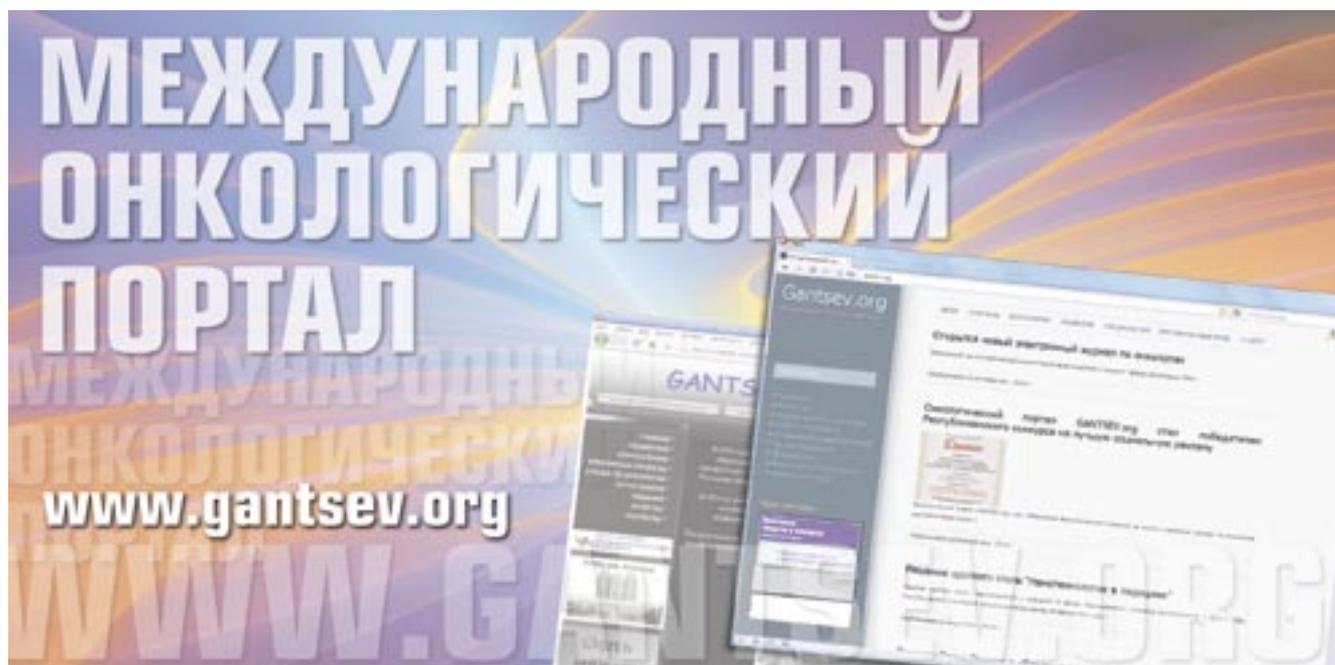
### **Заключение**

В условиях современного специализированного стационара гастростомия при распространенном юкстакардиальном раке является устаревшей процедурой. Она небезопасна, физически и морально истощает пациентов. Лучшее качество жизни и разнообразный пищевой рацион обеспечивает методика стентирования. Стентирование показано при «вколоченных» карциномах, в финале опухолевой прогрессии, у больных старческого возраста. При частичной дисфагии и реканализированной опухоли предпочтительнее установка гибкого протеза под эндоскопическим контролем, либо ригидного протеза лапароскопическим доступом. При полной и сложной стриктуре, либо угрозе нечеткой фиксации жесткого стента он устанавливается «открытым» способом, что способствует снижению частоты осложнений и летальности в сравнении с гастростомами.

Циторедуктивные трансплевральные резекции не сопровождаются эскалацией послеоперационной летальности и создают условия для адьювантной химиотерапии. При раке IIIb стадии, P1 перитонеальной диссеминации и R2 резидуальных опухолях они достоверно увеличивают продолжительность жизни пациентов.

### **Список литературы**

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза // РМЖ. – 2008. - №13. - С. 914.
2. Жученко А.П., Калганов И.Д., Филон А.Ф., Лихтер М.С. Паллиативные и циторедуктивные операции при раке ободочной кишки с канцероматозом брюшины // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2009. - №4. - С. 37-41.
3. Покатаев И.А., Стенина М.Б., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Активная хирургическая тактика в современном алгоритме лечения распространенного рака яичника // Современная онкология. – 2010. - №4. – С. 32-34.
4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. и др. Эндоскопическая хирургия, ФДТ и эндопротезирование стенозирующего рака пищевода у инкурабельных больных // Паллиат. мед. и реабилит. - 2003. - №2. - С. 91.
5. Deligiannis E., Corless D.J., Mitchell I., Wastell C. / Surgery for cancer of the gastroesophageal junction. // Dis. Esophag. - 1995. - Vol. 8. - №4. - P. 275-279.
6. Konigsrainer A., Riedmann B., De Vries A. et al. / Expandable metal stents versus laser combined with radiotherapy for palliation of unresectable esophageal cancer - a prospective randomised trial // Hepatogastroenterology. – 2000. - №47. - P. 724-727.



## ФЕМТОСЕКУНДНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В МОДУЛИРОВАНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Т.В. Абакумова, И.И. Антонева, Д.Р. Долгова, С.С. Пирмамедова**

ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет

**Абакумова Татьяна Владимировна**, старший преподаватель

кафедры физиологии и патофизиологии, канд. биол. наук,

**Антонева Инна Ивановна**, профессор кафедры онкологии

и лучевой диагностики, д-р мед. наук,

**Долгова Динара Ришатовна**, старший преподаватель кафедры

физиологии и патофизиологии, канд. биол. наук,

**Пирмамедова Собина Саидмагомед Кызы**, ординатор,

432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42,

тел. 8 (422) 32-70-71,

e-mail: Naum-53@yandex.ru

Для оценки морфофункционального состояния нейтрофильных лейкоцитов использовали периферическую кровь 35 женщин с первичным раком шейки матки Ia стадии. Исследована фагоцитарная активность, уровень миелопероксидазы и катионных белков, жесткость мембраны нейтрофилов периферической крови больных до и после воздействия фемтосекундного лазерного излучения *in vitro*. Выявлено волнообразное и дозозависимое изменение исследуемых показателей после воздействия плотностью потока энергии - 0,27 Дж/см<sup>2</sup> и 0,96 Дж/см<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, нейтрофильные лейкоциты, фемтосекундное лазерное излучение.

## FEMTOSECOND LASER RADIATION IN MODULATION OF NONSPECIFIC IMMUNITY AT AN INITIAL STAGE OF CERVICAL CANCER

**T.V. Abakumova, I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova, S.S. Pirmamedova**

Ulyanovsk State University

For an assessment of a morphofunctional condition of neutrophil leukocytes peripheral blood of 35 women with primary cancer of a neck of a uterus of Ia of a stage was used. Phagocytic activity, level myeloperoxidase and cationic protein, rigidity of a membrane of neutrophils of peripheral blood of patients before impact of femtosecond laser radiation of *in vitro* were investigated. Wavy and dose-dependently change of studied indicators after influence in density of a stream of energy - 0,27 J/cm<sup>2</sup> and 0,96 J/cm<sup>2</sup> is revealed.

**The key words:** cervical cancer, neutrophil leukocytes, femtosecond laser radiation.

На сегодня показана возможность модуляции иммунных реакций, в частности, функционального состояния нейтрофилов периферической крови (Нф) под влиянием лазерного излучения [2]. В литературе представлены результаты изучения влияния на Нф низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [4,8]. При этом обнаружены разнонаправленные эффекты. Лазеры с высокоинтенсивным излучением (ВИЛИ), в основном, используют в хирургии. Однако на сегодня отсутствует адекватное экспериментальное обоснование применяемых доз воздействия ВИЛИ. Особый интерес представляют высокоинтен-

сивные фемтосекундные лазеры, преимуществами которых являются малая длительность импульса, высокая пиковая и малая средняя мощности.

Рак шейки матки (РШМ) занимает в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [1]. Изучение возможностей модуляции иммунных реакций организма на различных клинических стадиях заболевания позволит разработать эффективные схемы иммунотерапии.

В соответствии с вышеизложенным целью исследования было изучение морфофункциональ-

ного состояния Нф больных на начальной стадии РШМ после фемтосекундного лазерного излучения (ФСЛИ).

### Материалы и методы

Объектом исследования явились Нф периферической крови 35 первичных больных (28–45 лет) на начальной стадии РШМ (Ia стадии заболевания по FIGO). Контрольную группу составили практически здоровые женщины (n=35) в возрасте 18-45 лет.

Нф, выделенные из венозной крови на двойном слое фиколла/урографина (1,117 и 1,077 г/см<sup>3</sup>), облучали в пластиковых кюветах высотой 1 см интенсивностью 4,5 мВт/см<sup>2</sup> и 1,6 мВт/см<sup>2</sup> фемтосекундным лазером, который является совместной уникальной разработкой НЦВО РАН и Ульяновского государственного университета и имеет следующие характеристики: длительность импульса – 100•10<sup>-15</sup>; средняя мощность – 1,26 ± 2% мВт; пиковая мощность – 6кВт; длина волны – 1,55 мкм.

Для определения фагоцитарной активности вычисляли следующие показатели фагоцитоза: фагоцитарное число (ФЧ) по Райту и фагоцитарный индекс (ФИ) по Гамбургеру, интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ), опсонический индекс поглощения (ОИП) [7]. Кроме того, в Нф цитохимически определяли активность миелопероксидазы (МПО), уровень катионных белков (КБ), долю активных нейтрофилов в спонтанном варианте НСТ-теста [3]. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК).

Для оценки жесткости мембраны Нф использован метод сканирующей зондовой микроскопии (SolverPro NT-MDT, г.Зеленоград, Россия). Использовались фирменные кремниевые зонды с жесткостью 0,2 N/m, радиус закругления кончика зонда составлял примерно 50 нм. Нф, фиксированные глутаровым альдегидом, сканировались в полуконтактном режиме. Ригидность мембран оценивалась по модулю Юнга, который рассчитывали согласно теории Герца [6].

Для выявления различий между данными, полученными в эксперименте и контрольной группе, применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Stata 6.0). Статистически достоверными считались данные при p ≤ 0,05.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что относительное количество Нф при РШМ Ia стадии статистически значимо увеличивается относительно контроля (61,7±2,91% против 55,9±4,40%). При этом абсолютное количество Нф крови женщин при РШМ на Ia стадии снижается в 2 раза по сравнению с таковым у практически здоровых женщин (3,5±0,52•10<sup>9</sup>/л против 6,4±0,68•10<sup>9</sup>/л). В Нф крови женщин при РШМ ИФИ составляет 0,62 ед., что заметно ниже по сравнению с таковым у практически здоровых женщин (0,81 ед.) (таблица 1).

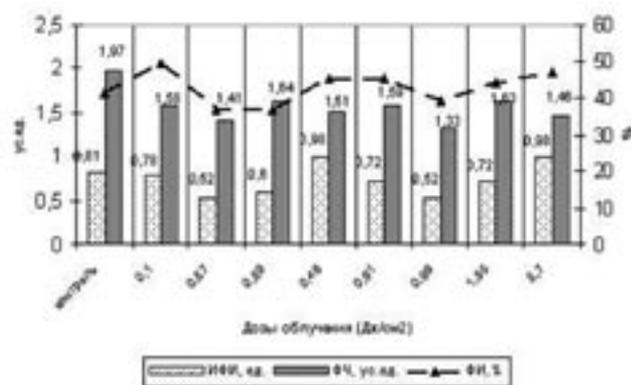
Результаты изучения ферментов кислородзависимой и анаэробной активности Нф представлены в таблице 1. Установлено, что в Нф больных РШМ увеличивается количество активированных Нф в спонтанном НСТ-тесте и активность МПО по сравнению с Нф доноров.

**Таблица 1**  
**Функциональное состояние Нф здоровых женщин и при РШМ Ia стадии**

Категория пациенток	ФИ, %	ФЧ, ус.ед.	МПО, СЦК	НСТ-тест	КБ, СЦК
Здоровые женщины	41,20±6,437	1,97±0,174	1,56±0,169	1,06±0,177	1,79±0,124
РШМ Ia стадия	40,38±5,375	1,54±0,079	2,05±0,139*	1,40±0,175*	1,80±0,063

**Примечание:** \* - данные статистически значимо отличаются от аналогичных в группе контроля

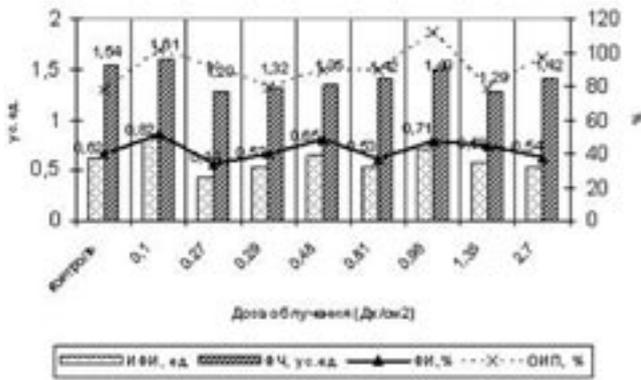
Результаты оценки влияния ФСЛИ на фагоцитарную активность Нф доноров представлены на рис. 1.



**Рис. 1. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови здоровых женщин после воздействия фемтосекундного лазерного излучения различной интенсивности (ИФИ – интегральный фагоцитарный индекс, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число)**

ФЧ Нф периферической крови практически здоровых женщин снижается при влиянии ФСЛИ средней интенсивности в 0,27 Дж/см<sup>2</sup> (1,41±0,083 против 1,97±0,174 ус.ед. в контроле), 2,70 Дж/см<sup>2</sup> (1,46±0,028 против 1,97±0,174 ус.ед. в контроле) и 0,96 Дж/см<sup>2</sup> (1,33±0,071 против 1,97±0,174 ус.ед. в контроле). При этом ИФИ в Нф крови здоровых женщин при облучении средней интенсивности 0,27 и 0,96 Дж/см<sup>2</sup> составляет 0,52, а при 2,7 мДж/см<sup>2</sup> – 0,68 (рис. 1).

Таким образом, ФСЛИ дозозависимо снижает ФЧ Нф доноров и волнообразно дозозависимо изменяет ФИ и ИФИ этих Нф, сохраняя их в пределах коридора нормы. Результаты изучения показателей фагоцитоза у Нф больных РШМ после ФСЛИ представлены на рис. 2.

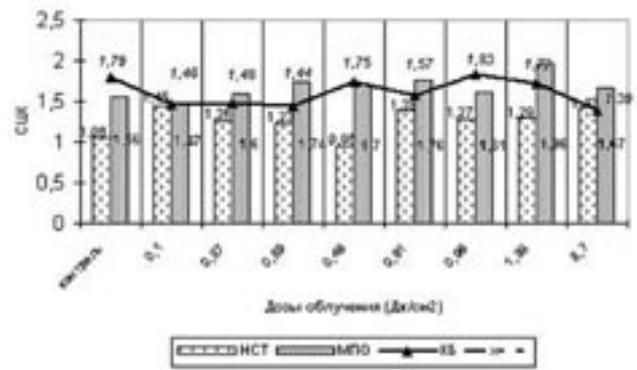


**Рис. 2. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови больных раком шейки матки на Ia стадии после воздействия фемтосекундного лазерного излучения различной интенсивности (ИФИ – интегральный фагоцитарный индекс, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, ОИП – опсонический индекс поглощения)**

Как следует из приведенных данных, наиболее значимые колебания показателей фагоцитоза имели место при дозах ФСЛИ 0,27 Дж/см<sup>2</sup>, при которых ФИ, ФЧ и ИФИ в Нф снижаются по сравнению с необлученными клетками больных РШМ, и доза 0,10 Дж/см<sup>2</sup>, при которой ФИ, ФЧ и ИФИ возрастают. ОИП возрастает при всех использованных дозах ФСЛИ. При анализе влияния ФСЛИ на активность ферментов аэробной и кислороднезависимой бактерицидности Нф установлено, что активность МПО Нф здоровых женщин статистически значимо возрастает при облучении дозой 0,29 Дж/см<sup>2</sup>, 0,81 Дж/см<sup>2</sup> и 1,35 Дж/см<sup>2</sup>. При этом увеличивается количество НСТ-положительных Нф при облучении 0,10 Дж/см<sup>2</sup> и 2,70 Дж/см<sup>2</sup>. Уровень КБ в Нф, облученных дозой 0,10 Дж/см<sup>2</sup>, 0,27 Дж/см<sup>2</sup>, 0,29 Дж/см<sup>2</sup> и 2,7 Дж/см<sup>2</sup> (рис. 3).

У больных РШМ Ia стадии снижается количество НСТ-положительных Нф при облучении 0,96 Дж/см<sup>2</sup> (1,08±0,153 СЦК против 1,40±0,175 СЦК в необлученных Нф). Уровень КБ и активность МПО изменяется волнообразно в пределах коридора нормы. При оценке влияния ФСЛИ на Нф больных РШМ было установлено изменение ригидности в зависимости от интенсивности излучения (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 2, позволяют предполагать значимое увеличение ригидности Нф доноров при всех использованных дозах ФСЛИ. При ФСЛИ Нф пациенток с РШМ Ia ригидность клеток



**Рис. 3. Изменение бактерицидной активности нейтрофилов здоровых женщин после воздействия фемтосекундного лазерного излучения различной интенсивности (НСТ – нитросиний тетразолий, КБ – катионные белки, МПО – миелопероксидаза, СЦК – средний цитохимический коэффициент)**

значимо снижалась при низких (0,10-0,27 Дж/см<sup>2</sup>) и высоких (1,35-2,70 Дж/см<sup>2</sup>) дозах облучения.

**Выводы**

1. При РШМ на начальной стадии снижается абсолютное количество Нф и их фагоцитарная активность неизменной бактерицидной активности.
2. ФСЛИ волнообразно и дозозависимо изменяет фагоцитарную активность и бактерицидность Нф доноров при значимом их снижении после воздействия доз 0,27 Дж/см<sup>2</sup> и 0,96 Дж/см<sup>2</sup>.
3. Доза ФСЛИ 0,10 Дж/см<sup>2</sup> праймирует Нф на начальной стадии РШМ; повышение дозы до 0,27 Дж/см<sup>2</sup> снижает в этих Нф фагоцитарную активность.
4. При облучении Нф больных РШМ ФСЛИ in vitro жесткость мембраны снижается, а у Нф крови здоровых женщин повышается.

Работа поддержана гос. заданием МИНОБР-НАУКИ РФ и грантом Президента.

**Список литературы**

1. Афанасьев М.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки // Вестн. РАМН. – 2004. – № 6. – С. 35–40.
2. Долгушин И.И., Гизингер О.А., Ишпахтин К.Г. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на иммунологическую реактивность организма // ВНМТ. - 2008. - Т. XV. - № 2. - С. 95-97.

**Таблица 2**

**Показатели ригидности мембраны Нф крови после ФСЛИ различной интенсивности in vitro**

Ригидность, Па	Контроль	Средняя доза облучения (Дж/см <sup>2</sup> )							
		0,10	0,27	0,29	0,48	0,81	0,96	1,35	2,70
Здоровые женщины	360,8±14,1	515,9±14,96*	561,7±22,88*	481,6±19,32*	382,0±17,72	569,6±22,62*	937,4±33,09*	550,1±29,95*	496,3±26,43*
РШМ Ia	314,8±23,00	216,7±18,11*	197,9±10,34*	274,8±23,60	295,7±23,32	340,8±34,25	296,9±17,05	200,8±9,34*	192,8±10,6*

**Примечание:** \* - данные статистически значимо отличаются от аналогичных в контроле

3. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии (справочник). – СПб.: «Интермедика», 1999. – 656 с.

4. Плескова С.Н., Звонкова М.Б., Гущина Ю.Ю. Использование метода сканирующей зондовой микроскопии для исследования морфологических параметров нейтрофильных гранулоцитов // Морфология. - 2005. - Т. 127. - №1. - С. 60-62.

5. Dolgushin I.I., Markova V.A., Gizinger O.A. Monitoring of the effect of low-intensity laser radiation with constant pulse generation on neutrophil granulo-

cytes in vitro // Bull Exp Biol Med. – 2010. – Vol. 150. – №2. – P. 222-224.

6. Siposan D.G., Lukacs A. Relative variation to received dose of some erythrocytic and leukocytic indices of human blood as a result of low-level laser radiation: an in vitro study // J. Clin. Laser Med. Surg. – 2001. – Vol. 19. – № 2. – P. 89-103.

7. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in human point of cancer epidemiologist // International conference. Hormonal cancerogenesis. – SPb, 2000. – P. 22-23.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ

**Р.Ф. Адиев, И.И. Хидиятов, Р.З. Султанов, М.В. Казаков, Э.Ф. Валиахметова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа  
Поликлиника №47, г. Уфа

**Адиев Ринат Фликсович**, ассистент кафедры оперативной хирургии и хирургической анатомии с курсом ИПО,  
**Хидиятов Ильдар Ишмурзович**, зав. кафедрой оперативной хирургии и хирургической анатомии с курсом ИПО,  
д-р мед. наук, профессор

**Султанов Руслан Закирович**, главный врач РКВД, канд. мед. наук,  
**Казаков Михаил Васильевич**, колопроктолог МБУЗ поликлиника №47,  
**Валиахметова Эндже Фаварисовна**, студентка гр. Л-602 БГМУ,  
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3  
тел. 8 (347) 273-56-70,  
e-mail: andgeval@gmail.com

92 больным с хронической анальной трещиной было проведено сравнительное хирургическое лечение в зависимости от причины развития заболевания и показаний базального давления анального сфинктера. Было установлено, что по сравнению с традиционным способом комплексного хирургического лечения, применение «глухого» шва и разработанного модифицированного шва, равномерно заживляющего рану со дна, в сочетании с химической сфинктеротомией способствует достоверному ускорению заживления послеоперационной раны и уменьшению числа осложнений.

**Ключевые слова:** хроническая анальная трещина, патогенез, хирургическое лечение.

## OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ANAL FISSURES

**R.F. Adiev, I.I. Khidiatov, R.Z. Sultanov, M.V. Kazakov, E.F. Valiakhmetova**

Bashkir State Medical University  
Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa  
City Polyclinic №47, Ufa

92 patients with chronic anal fissure were treated depending on the cause of the disease and the magnitude of the basal pressure anal sphincter. It was found that, compared to the traditional method of surgical treatment, the use of "blind" stitch and developed modified suture, evenly healing the wound from the bottom, in combination with chemical sphincterotomy, contributes to significant acceleration of wound healing and causes fewer complications.

**The key words:** chronic anal fissure, pathogenesis, surgical treatment.

**Введение**

Анальная трещина является одним из частых и мучительных заболеваний человека. Из истории мировых сражений известно, что возможной причиной поражения Наполеона Бонапарта под Ватерлоо были его мучительные страдания от анальной трещины. По данным Воробьева Г.И. (2003), на 1000 взрослого населения 20-30 человек заболевают анальной трещиной. Среди больных колопроктологического отделения пациенты с анальной трещиной составляют 11-13% [2]. Женщины почти в 2 раза чаще страдают анальной трещиной, чем мужчины. В подавляющем большинстве случаев анальная трещина встречается в возрасте от 20 до 45 лет [7]. По настоящее время остаются нерешенными многие аспекты этиопатогенеза заболевания. Известно множество теорий возникновения трещины: механическая, инфекционная, токсическая, психосоматическая, сосудистая, полиэтиологическая и др. [4]. Многие специалисты основной причиной развития трещины считают механическое повреждение анодермы твердыми каловыми массами. Однако не у всех лиц, страдающих запорами, возникает трещина. Отмечено, что у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих запорами, трещина анального канала встречается реже, чем у более молодых лиц [5]. Установлено, что у многих больных анальная трещина развивается на фоне синдрома раздраженного кишечника, панкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, геморроя, проктита, криптита [2,8]. При этом при хронизации патологического процесса в зоне пектения (гребенчатой линии) формируется линейная язва с омозоленными краями и образованием «сторожевого бугорка», т.е. развивается заболевание - хроническая анальная трещина (ХАТ). Рядом исследователей было показано, что до визуального видимого появления трещины отмечается повышение тонуса анального сфинктера, что может свидетельствовать о наличии хронического процесса в анодерме [5]. В подавляющем большинстве случаев анальная трещина формируется по задней стенке анального канала, в зоне пектения в треугольнике Мирано. Этой локализации способствуют анатомические и физиологические предпосылки, связанные с особенностями направления мышечных пучков поверхностной порции наружного сфинктера в виде буквы «У» (концепция «блайсделловской пряжки»), с более глубоким расположением крипт и меньшим растяжением мышц в передне-заднем направлении, худшим кровоснабжением [1,5,7].

Считается, что для успешного лечения анальной трещины необходимо прервать патологический круг, при котором происходит следующее: в результате запора формируются твердые каловые массы, которые механически повреждают наиболее уязвимый отдел – заднюю стенку анального канала, что приводит к выраженной боли и значительному повышению тонуса сфинктера, которая, в свою очередь, приводит к ишемии и некробиотическому состоянию анодермы. Выраженная боль вызывает

стулобоязнь, что, в свою очередь, приводит к задержке дефекации и запору [5,8].

На сегодняшний день предложено большое число разнообразных методов лечения больных с анальной трещиной. Большинство специалистов считают, что хроническая анальная трещина (ХАТ) является показанием к оперативному лечению [1,2,3,5,7]. Традиционным методом лечения ХАТ является оперативное лечение, заключающееся в иссечении трещины с боковой подкожной или задней трансанальной дозированной сфинктеротомией [1,7,8,12]. Однако сфинктеротомия может осложняться недостаточностью анального сфинктера у 0,6 - 35% больных, при закрытой сфинктеротомии - подкожной гематомой у 3%. Сохранение сфинктероспазма в послеоперационном периоде способствует рецидиву заболевания и может привести к формированию подслизистого параректального свища, рубцовым стриктурам анального канала или длительным срокам заживления. Исследованиями В.С. Грошилина (2010) отмечено, что после сфинктеротомии снижение тонуса внутреннего сфинктера наблюдается в 14,5-35% случаев [5]. Рецидив заболевания после иссечения трещины со сфинктеротомией происходит в 0,6-10% случаев [7,12]. По данным многих авторов, лечение послеоперационных ран после иссечения трещины растягивается до 40-60 суток. [5,9,11]. По данным Ривкина В.Л. с соавт. (2001), глухое ушивание раны после иссечения трещины значительно сокращает сроки лечения и предупреждает рецидив заболевания. Однако анопластика - относительно технически сложная операция и может проводиться при отсутствии сфинктероспазма [7].

**Цель исследования**

Оценить эффективность комплексного хирургического лечения больных с хронической анальной трещиной путем дифференцированного выбора способа оперативного лечения.

**Материалы и методы**

Проанализированы результаты собственного обследования и лечения 92 больных с хронической анальной трещиной, находившихся на лечении в поликлинике клиники ГБОУ ВПО БГМУ и городской поликлинике №47 г. Уфы в период с 2003 по 2011 гг. Из 92 больных с ХАТ женщин было 68, мужчин - 24. Средний возраст пациентов составил 40,7 лет. У всех больных была диагностирована хроническая анальная трещина, о чем свидетельствовали длительные сроки болезни (от 3-х месяцев до 4-х лет), наличие фиброзно-рубцовых изменений краев трещины и «сторожевых бугорков». Задняя ХАТ была установлена у 76 больных, передняя – у 11, передняя и задняя одновременно - у 5. Всем им, помимо общеклинических исследований, проводились специальные инструментальные методы исследований, включающие аноскопию, ректороманоскопию, до- и послеоперационную аноректальную манометрию (с использованием сфинктрометра фирмы MSM ProMedico.) Гистологическим исследованиям (ок-

раска препаратов проводилась гематоксилин-эозином) подвергались ткани иссеченных анальных трещин и биоптаты анодермы на 3-х или 9-и часах. Для достоверности исследований у 15 лиц, не страдающих заболеваниями пищеварительного тракта и анальной трещиной, также проводились гистологические исследования биоптатов из анодермы.

### Результаты и обсуждение

На основе клинических и инструментальных методов исследования нами были выделены две формы ХАТ. При первой форме трещина изначально формируется в области гребенчатой линии (пектения) на фоне пектеноза, при второй - несколько проксимальнее белой линии Хилтона в результате разрыва анодермы твердыми каловыми массами. При первой форме дном трещины являются волокна внутреннего сфинктера, при второй в дистальной части - подкожная клетчатка, в проксимальной - волокна внутреннего сфинктера. Первая форма ХАТ была выявлена у 67 больных, вторая - у 25. Было установлено, что у всех больных с ХАТ имелись различные заболевания пищеварительного тракта. 61 больной (с 1-й формой ХАТ) жаловался на вздутие, тяжесть в животе, боли по ходу ободочной и сигмовидной кишок, расстройство стула в виде чередования запоров и диареи со слизью, при этом боли в прямой кишке усиливались при дефекации. У 23 пациентов наблюдались двухмоментная дефекация и чувство неполного опорожнения кишечника. Многие пациенты периодически отмечали тенезмы. Эти клинические проявления нами были расценены как синдром раздраженного кишечника. При ультрасонографии у 38 пациентов были выявлены изменения в поджелудочной железе в виде увеличения железы, неоднородности структуры, что расценивалось врачами лучевой диагностики как панкреатит. 8 пациентов страдали эрозивным гастритом, 2 имели язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, подтвержденную гастроскопическими исследованиями. При ректороманоскопии, проводившейся в период ремиссии заболевания, у всех пациентов обнаруживались изменения в слизистой оболочке прямой и сигмовидной кишок в виде отека, гиперемии, зернистости. Часто в просвете кишечника обнаруживалась слизь, отмечалось повышение тонуса стенки кишечника. У многих пациентов исследование вызывало резкую болезненность, контактную кровоточивость. При микробиологических исследованиях фекалий у 63 больных с первой формой ХАТ были обнаружены изменения микрофлоры в виде увеличения числа патогенной кишечной палочки, наличия кокков, гемолизирующей кишечной палочки. У 12 пациентов были обнаружены протей и клибсиеллы. Из 67 больных с первой формой ХАТ у 43 были обнаружены явления криптиты в виде гиперемии и отека в области крипт и серозно-гнойных выделений. Особенно выраженными явлениями криптиты были на задней стенке (рядом с трещиной) анального канала. У 12 из этих больных был обнаружен папиллит. У 25 пациентов со 2-й формой ХАТ, страдающих упорными запорами,

трещина изначально образовывалась в области линии Хилтона. При эндоскопическом исследовании у этих больных выявлялась умеренно гиперемизированная слизистая оболочка кишки, сосудистый рисунок у большинства пациентов прослеживался, тонус кишечника был значительно снижен, исследование не вызывало резкой болезненности, как у больных с 1-ой формой ХАТ.

Сфинктерометрическое исследование базального давления в анальном канале было проведено 32 больным с первой формой ХАТ, 19 больным - со 2-й формой ХАТ и 15 контрольным лицам. У больных с 1-ой формой ХАТ установлено повышение базального давления с 925,6 мм вод.ст. до 967,7 мм вод.ст., в среднем - 936,1±17,2 мм вод.ст., у больных со 2-й формой ХАТ - от 820,4 мм вод.ст. до 870,9 мм вод.ст., в среднем - 854,1±13,2 мм вод.ст. У здоровых лиц базальное давление составляло от 652,1 мм вод.ст. до 841,5 мм вод.ст., в среднем - 803,6±29,4 мм вод.ст. Таким образом, у всех больных наблюдается сфинктероспазм: у пациентов с 1-ой формой ХАТ он был более выраженным ( $p < 0,01$ ), у пациентов со второй формой ХАТ - менее выраженным ( $p < 0,05$ ).

При исследовании базального тонуса анального сфинктера у 26-и больных с 1-ой формой ХАТ, страдающих синдромом раздраженного кишечника, было установлено, что в период купирования клинических проявлений заболевания и эпителизации трещины базальное давление оставалось повышенным и составляло 883,5±17,2 мм.вод.ст. ( $p < 0,05$ ). В то же время, при исследовании базального давления у лиц со 2-й формой ХАТ, страдающих запорами, базальное давление составляло 812,1±16,6 мм вод.ст. ( $p > 0,05$ ), что достоверно не отличалось от группы сравнения (здоровых лиц).

Анализ результатов гистологических исследований препаратов, взятых после оперативного иссечения у 67 больных с первой формой ХАТ в области гребенчатой линии, показал, что дно трещины покрыто грануляционной тканью, а по краям трещины имеются выраженные фиброзно-воспалительные изменения, сопровождающиеся образованием рубцовой ткани. Также при гистологическом исследовании биопсийного материала, взятого у этих же пациентов из боковых стенок (на 3 или 9 часах), отмечалось наличие фиброзно-воспалительных изменений в анодерме. При аноскопическом и пальцевом исследовании обнаруживалось уплотнение анодермы в зоне гребенчатой линии, что сопровождалось циркулярным сужением просвета анального канала. У 25 пациентов с 1-й формой ХАТ при гистологическом исследовании иссеченных краев трещины также были обнаружены рубцовые изменения. Исследование образцов тканей из боковых стенок анального канала не выявило выраженных воспалительных изменений. При аноскопическом исследовании выраженного уплотнения анодермы и сужения просвета анального канала не отмечалось.

Исходя из результатов проведенных исследований, нами была рассмотрена эффективность дифференцированного комплексного хирургического лечения больных с ХАТ в зависимости от ее формы.

Хирургическое лечение было проведено 92 больным с ХАТ. Всем больным в дооперационном периоде проводилось соответствующее лечение заболеваний, которые способствовали появлению ХАТ. Оперативное лечение проводилось после улучшения состояния больных. Больные были разделены на 4 группы. В 1-й группе (группа сравнения) - 23 больных (17 - с первой формой ХАТ, 6 - со второй формой ХАТ) - проводилось традиционное иссечение трещины с подшиванием краев раны ко дну (по методике Паркса). Оперативное лечение завершалось задней трансанальной сфинктеротомией. В послеоперационном периоде этим больным ежедневно проводились перевязки: на начальном этапе - с использованием мази «Левосин» до появления выраженной грануляционной ткани, в последующем - с использованием метилурациловой мази. 2-й группе (группа сравнения) - 25 больным (20 - с первой формой ХАТ, 5 - со второй) - проводилось иссечение трещины с подшиванием краев раны ко дну с боковой подкожной сфинктеротомией. В послеоперационном периоде также ежедневно проводились перевязки с использованием мази «Левосин» до появления грануляций. 3-й группе (основная группа) - 30 больным с первой формой ХАТ проводилось иссечение трещины и химическая сфинктеротомия с использованием пластин «тринитролонг» в послеоперационном периоде. 16-ти из 30 больных этой группы было проведено подшивание краев раны путем применения модифицированного шва. Предложенный шов позволял по периметру раны равномерно сблизить края раны с дном, что способствовало полному гемостазу из краев раны и заживлению послеоперационной раны от дна. Пластины «тринитролонг» прикрепляли в области белой линии Хилтона. Было отмечено, что прикрепление пластин в области анодермы вызывает побочные реакции в виде головокружения, головных болей и сердцебиения. Прикрепление пластин в области белой линии Хилтона вызвало побочные реакции только у двух пациентов. В дальнейшем этим пациентам применение пластин было отменено. У всех пациентов применение пластины «тринитролонг» способствовало снижению тонуса сфинктера и значительному уменьшению болей в послеоперационном периоде, которую определяли по визуальной - аналоговой шкале. В этой группе всем пациентам проводилась обработка раны поливалентным пиобактериофагом «Секстафаг» (ФГУП «НПО» «Микроген») и тампонада раны ранозаживляющим препаратом «Пемафом». 4 группе (основная группа) - 14 больным со второй формой ХАТ, у которых трещина изначально формировалась в области белой линии Хилтона и сопровождалась умеренно выраженным сфинктероспазмом - проводилось «глухое» ушивание раны. В послеоперационном периоде этим больным в течение 6 дней проводилась химическая сфинктеротомия и перевязки с препаратом «Пемафом».

В 1-й группе у 3 из 23 больных в послеоперационном периоде была отмечена легкая степень недостаточности сфинктера, проявляющейся недержани-

ем газов при физической нагрузке в течение двух месяцев после операции. В этой группе больных сроки заживления ран составили в среднем  $26 \pm 1,3$  дня, у 2 больных заживление раны затянулось до 38 дней. Рецидив трещины отмечен у одного пациента. Во 2-й группе (25 больных) легкая степень недостаточности отмечена у 2 пациентов, сроки заживления в среднем составили  $24 \pm 1,5$  дня. В 3 группе (30 человек) у больных, которым проводилось традиционное подшивание ко дну раны, сроки лечения составили  $22 \pm 1,5$  дня ( $P < 0,05$ ), при этом у 2 больных сроки полного заживления раны составили 27 и 31 день. У больных, которым был применен разработанный нами шов, сроки заживления составили  $19 \pm 0,3$  дня ( $P < 0,05$ ). Расхождение швов и недостаточность сфинктера не отмечена ни у одного пациента. Рецидив заболевания выявлен у одного больного. В 4-й группе (14 больных) сроки лечения составили  $17,5 \pm 1,3$  дня ( $P < 0,01$ ). У одного пациента в результате расхождения краев раны срок заживления раны составил 29 дней. Рецидивов заболевания в этой группе не было.

### Выводы

1. Дооперационные клинические и инструментальные исследования, включающие аноскопию, ректороманоскопию и сфинктерометрию, позволяют установить патогенез развития хронической анальной трещины, в зависимости от которого определить дифференцированную тактику хирургического лечения.
2. При умеренном повышении тонуса анального сфинктера оптимальным является «глухое» ушивание послеоперационной раны, использование химической сфинктеротомии, позволяющей сократить сроки лечения в послеоперационном периоде.
3. Ушивание краев раны после иссечения трещины по разработанной нами методике и химическая сфинктеротомия также позволяют сократить сроки лечения больных и уменьшить число осложнений.
4. Применение ранозаживляющего препарата «Пемафом», поливалентного пиобактериофага «Секстафаг» позволяет улучшить результаты комплексного лечения больных с хронической анальной трещиной.

### Список литературы

1. Благодарный Л.А., Жарков Е.Е. Результаты консервативного лечения хронической анальной трещины в сочетании с кровотокащим геморроем // Колопроктология. - 2007. - № 1(19). - С.34-38.
2. Благодарный Л.А., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. Патогенез анальных трещин // Колопроктология. - 2007. - № 1(19). - С. 38-41.
3. Воробьев Г.Н. Основы колопроктологии. - РнД., 2001. - 414 с.
4. Дробни Ш. Хирургия кишечника. - Будапешт, 1983. - С. 503-506.
5. Коплатадзе А.М., Стригунова Л.В., Шмаков В.А. Современные принципы лечения анальной трещины // Актуальные вопросы колопроктологии:

материалы второго съезда колопроктологов России. - Уфа, 2007. - С. 55-57.

6. Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. - М.: Медпрактика, 2001. - С. 56-64.

7. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. - М., 1984.

8. Хубезов Д.А., Воронков Д.В. Использование «тахокомба» для лечения хронических анальных трещин // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы второго съезда колопроктологов России. - Уфа, 2007. - С. 116-119.

9. Черкасов М.Ф., Грошилин В.С. Эффективность использования раствора глицерина тринитрата в комплексном лечении анальных трещин // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы второго съезда колопроктологов России. - Уфа, 2007. - С. 122-124.

10. Ammari F.F., Bani-Hani K.E. Faecal incontinence in patients with anal fissure: a consequence of internal sphincterotomy or a feature of the condition? // Surgeon. - 2004. - Vol. 4(2). - P. 225-229.

11. Cho D.Y. Controlled lateral sphincterotomy for chronic anal fissure // Dis. Colon. Rectum. - 2005. - Vol. 5(48). - P. 1037-1041.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА СТАРШЕ 60 ЛЕТ

**Р.Г. Бадыков, В.В. Лобода, В.Ф. Чижиков,  
Р.Р. Бадыков, Р.В. Сафиуллин, О.Г. Яковлева**

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

**Бадыков Рашид Газизович,**

зав. I хирургическим отделением РКОД, д-р мед. наук,

**Лобода Владимир Витальевич,**

врач хирург-онколог I хир. отделения РКОД, канд. мед. наук,

**Чижиков Валерий Федорович,**

врач хирург-онколог I хир. отделения РКОД, канд. мед. наук,

**Бадыков Руслан Рашидович,**

врач хирург-онколог I хир. отделения РКОД, канд. мед. наук,

**Сафиуллин Рим Валиевич,** врач I хир. отделения РКОД,

**Яковлева Олеся Геннадьевна,** врач-терапевт I хир. отделения

450054, Россия, Республика Башкортостан,

г.Уфа, пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 237-36-33,

e-mail: badykov-ufa@mail.ru

Представлен 15-летний опыт лечения 328 больных раком пищевода в возрасте 60 лет и старше, находившихся в отделении торакальной онкологии РКОД МЗ РБ. Освещены сопутствующие заболевания, результаты функциональных исследований. Приведены данные о хирургическом и комбинированном лечении рака пищевода. Рассмотрены типы операций, варианты резекции и пластики пищевода. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Ключевые слова:** пищевод, рак, хирургическое и комбинированное лечение, больные старше 60 лет.

## SURGICAL AND COMBINED TREATMENT OF CANCER OF THE THORACIC ESOPHAGUS IN PATIENTS OVER 60 YEARS OLD

**R.G. Badykov, V.V. Loboda, V.F. Chizhikov,  
R.R. Badykov, R.V. Safiullin, O.G. Yakovleva**

Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

*Results of surgery performed over a 15-year period on 328 patients over 60 years old with cancer of the thoracic esophagus are analyzed. Concomitant diseases, results of functional observation are reported. Data of surgical and combined treatment of cancer of the esophagus are presented. Types of operation, modification of resection and esophagoplasty are considered. Direct and remote results of treatment are considered.*

**The key words:** *esophagus, cancer, surgical and combined treatment, patients over 60 years old.*

### **Введение**

В связи с ростом числа пожилых людей в составе населения вследствие увеличения продолжительности жизни все более важное значение приобретает лечение больных раком пищевода в возрасте 60 лет и старше.

В лечении рака пищевода за последние годы достигнуты определенные успехи, которые тесно связаны, прежде всего, с развитием хирургических методов, а также с достижениями анестезиологии реанимации.

Внедрение функциональных и надежных анастомозов расширенной лимфодиссекции обусловило повышение радикализма хирургического вмешательства. Появились возможности существенно расширять показания к операции у пожилых больных при снижении функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем вследствие совершенствования предоперационной подготовки и интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

### **Материалы и методы**

Наш опыт основан на хирургическом и комбинированном лечении 328 пациентов раком пищевода в возрасте 60 лет и старше в отделении торакальной онкологии Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера за 15 лет в период с 1997-2011 гг.

Среди 328 оперированных больных пожилого и старческого возраста было 225 (68,6%) мужчин, 103 (31,4%) женщины. Больных в возрасте свыше 70 лет было 57 (17,4%). Наибольшее число составили больные с поражением средне-грудного отдела пищевода – 193 (58,8%), нижней трети – 132 (40,2%), в верхней трети – 3 (0,9%) больных.

Протяженность опухоли – от 2,5 см до 9 см. У всех диагнозы подтверждены морфологически, преобладали умеренно-дифференцированные формы плоскоклеточного рака – 309 (94,2%).

Оперативному лечению подвергались большей частью больные II-III стадиями.

Одной из основных особенностей при лечении рака пищевода у больных старше 60 лет заключается в том, что у этих пациентов имеется большое количество сопутствующих заболеваний на фоне отягощенного анамнеза и вредных привычек, алиментарное и паранеопластическое истощение. Большинство пациентов – это курильщики с выраженными в различной степени obstructивными заболеваниями легких. У 259 (78,9%) больных зафиксированы легочная патология, эмфизема легких, пневмосклероз, ХОБЛ.

У 232 (70,7%) больных отмечена патология сердечно-сосудистой системы, снижающая функ-

циональные резервы системы кровообращения и повышающая риск осложнений: ишемическая болезнь сердца, в том числе II-III функционального класса, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушение ритма и проводимости, гипертоническая болезнь. Варикозное расширение вен нижних конечностей у пациентов старше 60 лет наблюдалось в 31 (9,8%) случае.

У некоторых больных было несколько сопутствующих заболеваний. Среди них преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с патологией со стороны органов дыхания, которые имелись в 40,2 % случаев.

Инфаркт миокарда в анамнезе был у 9 больных. Особое место занимает 31 больной, у которых наблюдалось варикозное расширение вен нижних конечностей. В предоперационном периоде и после операции серьезное внимание уделялось профилактике тромбоэмболических осложнений. Они заключались в максимально ранней активизации больных и сокращении длительности постельного режима, эластической компрессии нижних конечностей, использовании низкомолекулярного гепарина (клексан, фрагмин).

Высокий риск оперативных вмешательств при раке пищевода требует тщательного исследования функционального состояния жизненно важных органов и систем. В связи с этим предоперационное обследование было направлено как на уточнение местной распространенности опухолевого процесса, так и на выявление сопутствующих заболеваний, а также на определение степени компенсации вызываемых ими функциональных нарушений. Данные электрокардиографии изучены нами у всех 328 оперируемых больных. При этом у больных на ЭКГ выявлены различного характера отклонения от нормы. Изменения миокарда диффузного характера отмечены у 85,3% больных, признаки гипертрофии левого желудочка – у 37,3%, нарушение ритма – у 14,6% пациентов. Обнаружение на ЭКГ рубцовых изменений, фибрилляции предсердий, АВ- блокаду I степени, экстрасистолии и нарушения процессов реполяризации миокарда расценивались как относительные противопоказания к операции, что служило поводом к углубленному исследованию и к корригирующей терапии.

В последние годы всем больным, оперируемым по поводу рака пищевода, выполняется ЭХО-кардиография, которая позволяет объективно оценить сократительную функцию миокарда. Объективная информация о состоянии кровообращения до операции, во время и после нее позволяет провести соответствующую коррекцию.

При исследовании функции внешнего дыхания с определением степени легочно-вентиляционной недостаточности у 81,4% больных выявлены компенсированные нарушения I-II степени, а у остальных - нормальные показатели внешнего дыхания.

Следует подчеркнуть, что практически все больные старше 60 лет имели те или иные сопутствующие заболевания, повышающие риск хирургического вмешательства. В предоперационном периоде значительному числу пожилых пациентов требовалась серьезная подготовка, направленная на улучшение показателей внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы, печени и т.д.

Считаем обязательным участие анестезиолога, терапевта, реаниматолога в предоперационной подготовке и ведении послеоперационного периода. Период предоперационной подготовки должен быть коротким и максимально использован для коррекции выявленных функциональных нарушений.

Большое внимание следует уделять коррекции гиповолемии, гипопроteinемии, анемии, электролитных расстройств, нормализации давления, улучшению трофики миокарда, подготовке систем дыхания, используя лечебные ингаляции, муколитики, бронходилататоры. Весьма важно в случаях дисфагии и потери массы тела более 20% от исходного использование энтерального, парентерального или смешанного питания.

Больным, результаты функционального обследования которых позволяли считать их функционально операбельными, выполнялись следующие виды операций: основным видом хирургического вмешательства при раке пищевода являлась операция типа Льюиса. Она была выполнена у 251 больного. Этот тип операции признан нами наиболее адекватным хирургическим вмешательством по объему удаления пораженного органа и регионарных лимфоузлов, поскольку позволяет визуализировать весь грудной отдел пищевода, лимфоколлекторы брюшной полости и средостения. Чаще других был поражен среднегрудной отдел пищевода.

У 11 больных раком нижней трети пищевода выполнена резекция пищевода с формированием пищеводно-желудочного соустья в левой плевральной полости – операция типа Гарлока.

Наше отношение к операциям типа Гарлока при раке нижнегрудного отдела пищевода остается сдержанным, так как данный метод не позволяет контролировать паратрахеальные коллекторы и выполнить весь необходимый комплекс оперативных действий в грудной полости.

В 40 случаях выполнялась субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой стеблем из большой кривизны желудка и формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости.

Субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой левой половины толстой кишки с формированием пищеводно-толстокишечного анастомоза в правой плевральной полости выполнена трем больным. У двух больных экстирпация пищевода произведена из трансхиатального доступа, в одном

случае - с одномоментной пластикой желудочным стеблем, в другом - с пластикой толстокишечным трансплантатом. Трем больным произведена экстирпация пищевода чрезбрюшинным, чрезплевральным, цервикальным доступами с одномоментной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой с формированием шейного анастомоза.

Резекция пищевода по Добромыслову-Тореку выполнена двум больным. Всего оперировано 328 больных. У 54 больных операция сочеталась с предоперационной лучевой терапией по схеме классического фракционирования до суммарной дозы СОД – 30 – 44 Гр.

Радикальное хирургическое лечение в самостоятельном виде проведено 269 больным, комбинированное с предоперационной лучевой терапией – 43 больным. У 16 больных операции ограничились либо пробной лапаротомией либо торакотомией.

Все операции выполнялись в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза с применением фторотана, севофлюрана.

После операции больные в состоянии наркоза поступали в отделение реанимации. Для борьбы с послеоперационной болью успешно применяли длительную эпидуральную блокаду как местными анестетиками, так и наркотическими анальгетиками, преимущественно фентанилом. При наличии выраженной дыхательной недостаточности практически всем больным приходилось выполнять неоднократную санационную фибробронхоскопию.

### **Результаты и обсуждение**

Больные старше 60 лет составляют треть от общего количества оперированных больных по поводу рака грудного отдела пищевода. Возможность их хирургического лечения решается строго индивидуально с учетом распространенности опухолевого процесса и выраженности сопутствующих заболеваний. Предоперационная подготовка, коррекция нарушенных функций органов и систем у пожилых больных значительно уменьшает риск послеоперационных осложнений. Радикальная операция выполнена 312 (95,1%) больным, в том числе получившим предоперационную лучевую терапию.

Послеоперационные осложнения отмечены у 58 (17,7%) прооперированных, в том числе после радикальных операций – у 55 (17,6%).

Анализ показал, что после радикальных операций ведущее место в структуре заняли легочные осложнения. Они возникли у 26 (8,3%) пациентов: пневмония – у 16 (3,7%), эмпиема плевры – у 4 (1,2%), плеврит – у 2 (0,4%) и пневмоторакс, образовавшийся из-за разрыва буллы – у 4 (1,2%) больных.

На второе место по частоте вышли гнойно-воспалительные осложнения, наблюдавшиеся у 14 (4,5%) больных. Наиболее тяжелыми из них, явившимися основными причинами летальных исходов, были: несостоятельность анастомоза – у 3 (1%), некроз трансплантата – у 3 (1%), медиастинит – у 2 (0,6%) и панкреонекроз – у 1 (0,3%) больного. Нагноение послеоперационных ран имело место у 5 (1,6%) больных.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность развилась у 5 (1,6%) больных.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у 3 (1%) пациентов. У двух из них - мелких и средних сосудов.

Также следует отметить, что среди больных с послеоперационными осложнениями внутриплевральное кровотечение возникло у 4, ОНМК – у 3 пациентов.

После операции умерли 11 (3,3%) больных. Послеоперационная летальность составила 4% после операции типа Льюиса (10 больных из 251). После других видов одномоментной эзофагопластики умер 1 больной.

Несостоятельность анастомоза с последующим гнойным медиастинитом и эмпиемой плевры явилась причиной смерти 3 больных. 3 больных умерли от некроза трансплантата, 1 – от панкреонекроза, 1 – от гнойного медиастинита, 1 – от ОНМК, 1 – от пневмонии и один – от ТЭЛА.

Следует отметить, что риск осложнений после хирургического и комбинированного лечения больных раком пищевода в возрасте 60 лет и старше снизился. Послеоперационная летальность за период 1997 – 2001 гг. составила 10,2%, 2002 – 2006 гг. – 2,8%, а за период 2007 – 2011 гг. летальных исходов не было.

Наиболее частыми причинами смерти больных после операции в 1997-2001 гг. являлись гнойно-воспалительные осложнения.

Анализ послеоперационной летальности у пожилых больных по пятилетиям показал, что наряду с увеличением количества выполненных операций в 2007 – 2011 гг. отмечено снижение послеоперационной летальности до 0% в сравнении с предыдущим пятилетием, где она составляла 10,2%. Это связано с

тщательной предоперационной подготовкой, выбором оптимального доступа и объема хирургического вмешательства, расширенной лимфодиссекцией, усовершенствованием техники хирургических операций и расширенным комплексом реанимационных мероприятий в послеоперационном периоде.

#### **Заключение**

На основании результатов хирургического и комбинированного методов лечения больных пожилого и старческого возраста следует считать, что показанием к хирургическому лечению этих больных должны быть расширены.

Отдаленные результаты хирургического лечения рака пищевода у больных в возрасте 60 лет и старше с сопутствующими заболеваниями подтверждают целесообразность использования хирургических и комбинированных методов лечения данных больных, поскольку демонстрируют возможность у значительной их части достичь стойкого 5-летнего выздоровления, показатель которого среди радикально оперированных составляет 38,5%.

#### **Список литературы**

1. Давыдов М.Н., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных раком грудного отдела пищевода // Рак пищевода – М., Медицина – 2007. – С. 155 – 200.
2. Мирошников Б.И., Лебединский К.М. Хирургия рака пищевода. – Спб., 2002. - С. 304.
3. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 111– 124.
4. Abo S., Kitamura M. et al. Analysis of results of surgery performed over a 20-year period on 500 patients with cancer of the thoracic esophagus // Surg. Today. – 1996. – Vol. 26. - №2. - P. 77-82.

## ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ “Креативная онкология и хирургия”



**Тел. для справок:  
8 (347)248-32-07**

**www.eoncosurg.com**

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ АРЕФЛЮКСНОГО ХОЛЕДОХОДУОДЕНОАНАСТОМОЗА

**Ю.С. Винник, М.И. Гульман, Р.А. Пахомова,  
Л.В. Кочетова, Г.Э. Карапетян**

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра общей хирургии

**Винник Юрий Семенович**, зав. кафедрой общей хирургии,  
д-р мед. наук, профессор,

**Гульман Марк Израильевич**, д-р мед. наук, профессор,

**Пахомова Регина Александровна**, ассистент кафедры  
общей хирургии, канд. мед. наук,

**Кочетова Людмила Викторовна**, доцент кафедры общей  
хирургии, канд. мед. наук,

**Карапетян Геворг Эдуардович**, ассистент кафедры общей  
хирургии, канд. мед. наук,

660022, Россия, Красноярский край,

г. Красноярск, улица Партизана Железняка, д. 1,

тел. 8 (391) 220-13-95,

e-mail: PRA5555@mail.ru

*Формирование билиодигестивных анастомозов создает условия для восходящей инфекции в билиарной системе, что ведет к развитию рефлюкс-холангита. Изучение качества жизни в послеоперационном периоде дает возможность определить преимущества того или иного вмешательства.*

**Ключевые слова:** механическая желтуха, арефлюксный анастомоз, качество жизни.

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER IMPOSING OF AREFLUJUSING HOLEDODUODENOANASTOMOSIS

**Yu.S. Vinnik, M. I. Gulman, R.A. Pakhomova,  
L.V. Kochetova, G.E. Karapetyan**

Professor V.F. Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University, Chair of the General Surgery

*Formation of biliodigesting anastomosis creates conditions for an ascending infection in the biliary system that provokes the reflux cholangitis. Studying of quality of life in the postoperative period gives the chance to define advantages of this or that intervention.*

**The key words:** mechanical jaundice, arefluxing anastomosis, quality of life.

### Введение

Механическая желтуха является собирательным понятием и характеризуется наличием желчной гипертензии с нарушением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и холангиоэктазией, нарушением физиологического цикла обмена билирубина и некоторых ферментов, а также комплексом клинических симптомов (потемнение мочи, осветление кала, кожный зуд, потеря массы тела, боли в животе, гипертермия, диарея, анорексия, общая слабость, недомогание). Механическая желтуха возникает как осложнение патологии билиопанкреатодуоденальной зоны разной этиологии: желчнокаменной болезни и холедохолитиаза, стеноза и стриктуры внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального сосочка, хронического индуративного панкреатита и новообразований [1,3,7,9].

Формирование билиодигестивных анастомозов вызывает свободное сообщение желчных протоков с желудочно-кишечным трактом, изменяет ритм желчеотделения и создает условия для восходящей инфекции в билиарной системе, что ведет к развитию рефлюкс-холангита у 1,5-22,4% больных. Рубцевание сформированных желчно-кишечных анастомозов наступает в 8,4-28,3% случаев [2,6,8,10].

В последние годы для улучшения ближайших и отдаленных результатов операций и предотвращения дигестивно-билиарного рефлюкса предлагаются различные операции с формированием клапанов в области анастомоза между желчными протоками и различными отделами желудочно-кишечного тракта.

Современная медицина предусматривает комплексную оценку хирургической коррекции при

оценке отдаленных результатов. Одним из важных показателей доказательной медицины является объективная оценка качества жизни (КЖ) больного после операции.

Изучение КЖ представляет собой простой и надежный метод оценки состояния здоровья, основанный на его субъективном восприятии и дающий интегрально-цифровую характеристику его физического, психологического и социального состояния [4,5].

### **Цель исследования**

Определить качество жизни у больных после наложения арефлюксного холедоходуоденоанастомоза.

### **Материалы и методы**

Клинические исследования основаны на анализе результатов обследования и хирургического лечения 170 больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ), осложненной внепеченочным холестаазом.

В структуре доброкачественных заболеваний БПДЗ, обусловивших развитие МЖ, превалировала желчнокаменная болезнь (ЖКБ), осложненная холедохолитиазом (83; 48,8±3,8%). Несколько реже (50; 29,4±3,5%) выявляли дистальные стриктуры внепеченочных желчных протоков, в том числе на фоне ЖКБ. Хронический индуративный панкреатит установлен у 5 (2,9±1,3%) больных. В группе больных со злокачественными новообразованиями БПДЗ чаще выявляли опухоль поджелудочной железы (23; 13,5±2,6%) и значительно реже – опухоль билиарной системы (9; 5,3±1,7%). Все больные были в возрасте от 15 до 93 лет.

Для оценки специфических осложнений после оперативных вмешательств сформированы две клинические группы больных. Группу сравнения (ГС) составили 74 больных - наложен арефлюксный холедоходуоденоанастомоз, основную группу (ОГ) составили 96 больных -наложен стандартный холедоходуоденоанастомоз.

Обе группы больных были сопоставимы по характеру патологии БПДЗ, полу, возрасту, степени выраженности желтухи - уровню средних значений показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ ( $p > 0,05$ ).

Качество жизни исследовали двумя опросниками: общим –MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF-36) и специфическим гастроэнтерологическим опросником GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)[4, 5].

Опросник SF-36 широко используется у хирургических больных и позволяет оценить динамику восстановления физического, психологического и социального функционирования больных после хирургических вмешательств. Опросник GSRS разработан и адаптирован для отечественного использования международным центром исследования качества жизни.

Все данные анализировали методами вариационной статистики. Для каждого вариационного ряда проводили оценку характера распределения на нормальность тестами Колмогорова – Смирно-

ва. Если распределение существенно отличалось от нормального - использовали непараметрические методы: оценку разности средних с помощью критерия Манна – Уитни. Степень отличий считали значимой при  $p < 0,05$ . Математическая обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» на персональном компьютере.

### **Результаты и обсуждение**

Из 74 оперированных больных основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) на заданные в опросниках вопросы ответили 96 пациентов. 28 больных перенесли радикальную операцию в Краевом онкологическом диспансере, 6 больных умерло. Отдаленные результаты проанализированы у 128 ранее оперированных больных по поводу доброкачественных заболеваний БПДЗ, осложненных механической желтухой в сроки от 1 до 3 лет после оперативного лечения. У 15 из 128 больных по опросным данным были установлены признаки неудовлетворительного результата. Эти 15 больных были дополнительно обследованы в клинике с рекомендациями по дальнейшему лечению.

На отсутствие признаков бывшего заболевания и рецидива механической желтухи, изменений массы тела, сохранение работоспособности и отсутствие жалоб указали 113 больных. Эти больные при самооценке в анкете отметили признаки выздоровления. Поэтому все описанные 113 (88,3±2,4%) клинических наблюдений были отнесены в группу удовлетворительных результатов.

Послеоперационные раневые (6) осложнения (нагноение, лигатурный свищ), формирование послеоперационных грыж и признаки спаечной болезни (3), послеоперационный косметический дефект (3), диспепсические (отрыжка, рвота, тошнота, поносы, запоры) явления (9) отметили 15 из всех 128 больных, перенесших оперативное лечение по поводу доброкачественных заболеваний БПДЗ. Из них 1 (1,4±1,4%) больной был из ОГ, 14 (14,6±3,6%) больных – из ГС. У 10 из 15 больных установлено наличие 2-3 описанных признаков одновременно. Все указанные больные отмечали отсутствие перемен или улучшения после проведенного лечения с сохраненной трудоспособностью. Всех 15 (11,7±2,9%) больных были отнесены в группу с неудовлетворительными результатами лечения.

Таким образом, при комплексной оценке отдаленных результатов 128 больных, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний БПДЗ, в 88,3±2,4% признаны удовлетворительными и в 11,7±2,9% – неудовлетворительными.

Проведен расчет параметров эффективности арефлюксного анастомоза путем определения статистических параметров: снижение абсолютного риска (САР), относительный риск (ОР) и снижение относительного риска (СОР) неблагоприятного исхода (НИ) по суммарному количеству удовлетворительных и неудовлетворительных отдаленных результатов по стандартным формулам. Эти данные представлены в таблице 1.

$САР = \text{частота исходов в ГКС} - \text{частота исходов в ОГ} = \text{частота НИ в ГС (14,6\%)} - \text{частота НИ летальности в ОГ (1,4\%)} = 13,2$

$$ОР = \frac{\text{частота исхода в ОГ}}{\text{частота исхода в ГКС}} = \frac{\text{частота НИ в ОГ (1,4\%)}}{\text{частота НИ в ГКС (14,6\%)}} = 0,1$$

$$СОР = \frac{САР}{\text{частота НИ в ГКС}} \times 100\% = \frac{13,2}{14,6} \times 100\% = 90,4\%$$

Использование предлагаемого арефлюксного анастомоза (ОГ) позволило повысить удельный вес удовлетворительных результатов лечения и снизить абсолютный риск неудовлетворительных результатов на 13,2% в сравнении с традиционным анастомозом (ГС). Относительный риск неблагоприятного исхода в ОГ при сравнительной оценке с данными в ГС ниже «1», что соответствует достоверному снижению риска. Снижение относительного риска неблагоприятного исхода у больных ОГ, у которых использовали предлагаемый арефлюксный анастомоз в сравнении с ГС составляет более 50%, что соответствует клинически значимому эффекту.

Таблица 1

**Сравнительная оценка эффективности предлагаемого арефлюксного анастомоза при СМЖ по отдаленным результатам лечения**

Вариант лечебной тактики	Снижение абсолютного риска (САР)(%)	Относительный риск (ОР)	Снижение относительного риска (СОР) (%)
Предлагаемый арефлюксный анастомоз	13,2	0,1	90,4

Эффективность (удельный вес хороших отдаленных результатов) в ГС составила  $85,4 \pm 3,6\%$  случаев. Этот показатель в ОГ, где использован предлагаемый лечебный алгоритм, составил  $98,6 \pm 1,4\%$  наблюдений.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что предлагаемый арефлюксный анастомоз способствует улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения и может быть использован у больных с разной патологией БПДЗ, осложненной СМЖ.

### Выводы

1. Клапан из стенок холедоха и двенадцатиперстной кишки предотвращает рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки и развитие в них воспалительных процессов.

2. Результаты исследования показали, что КЖ пациентов, перенесших арефлюксные операции по поводу механической желтухи, достоверно выше, чем после традиционных вмешательств ( $p < 0,05$ ).

### Список литературы

1. Зыков Д.В., Тарасевич И.С., Корнев А.Н. К методике формирования арефлюксного холедоходуоденоанастомоза // Актуальные вопросы военной медицины: материалы юбилейной конференции, посвященной 200-летию РВМедА, выпуск VII. - Томск, 1999. - С. 248-249.

2. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. - М.-Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 1998. - 1023 с.: ил.

3. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. - СПб.: Элби, 1999. - 140 с.

4. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. - 2000. - №2. - С. 10-13.

5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. // Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гэотар Медицина. - 1999. - 864 с.

6. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей. Диагностика и лечение // Методическое пособие для врачей. - М.: Медпрактика, 2001. - 31 с.

7. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al. In: Drossman D.A. Corazziari E, Talley N.Y. et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders: 2nd edn. - McLean VA: Degnon Associates, 2000.

8. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. at al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. // Gut. - 1999. - Vol. 45. - Suppl. 2. - P. 1148 - 1154.

9. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A Multinational consensus. - Little: Brown and company, 1994. - 570 p.

МЕДИА ГРУППА

ЗДОРОВЬЕ

e-mail: domdoctor@mail.ru



- Издательство медицинской литературы (монографии, учебники, руководства, материалы конференций, журналы и др.)
- Принимаем заказы на печать авторефератов, брошюр и другой литературы

Телефон +7 (347) 292 9865

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ

**Ш.Х. Ганцев, Д.Т. Арыбжанов, Ф.Р. Мунасыпов, Р.Р. Саитов, А.Г. Эйдинов**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО  
Научно-исследовательский институт онкологии, г. Уфа, Россия  
Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан,  
ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия

**Ганцев Шамиль Ханафиевич**, зав. кафедрой онкологии  
с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, директор  
клиники онкологии, д-р мед. наук, профессор, член-корр. АН РБ,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,

**Арыбжанов Давранбек Турсункулович**,  
зав. отделением химиотерапии, канд. мед. наук,  
160021, Казахстан, г. Шымкент,  
областной онкологический диспансер,  
тел. 8 (7252) 22-19-54, 22-19-57,  
e-mail: davran\_a@mail.ru

**Мунасыпов Фарит Рашитович**, зав. отделением  
абдоминальной онкологии РКОД, канд. мед. наук,  
**Саитов Ренат Рахимович**, врач-онколог отделения  
абдоминальной хирургии РКОД, канд. мед. наук,  
**Эйдинов Антон Григорьевич**, канд. мед. наук,  
450054, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, РКОД

В статье раскрыта методика, обоснованы показания и представлены отдаленные результаты хирургического лечения с периоперационной химиотерапией, неоадъювантной внутриартериальной регионарной химиотерапией и трансартериальной химиоэмболизацией печеночной артерии при наличии метастазов в печени у 200 больных резектабельным раком желудка. Продемонстрировано, что комбинированное лечение больных раком желудка с применением вышеописанных методик заметно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Ключевые слова:** рак желудка, периоперационная химиотерапия, внутриартериальная регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, отдаленные результаты лечения.

## LATE RESULTS OF THE COMBINED MODALITY TREATMENT OF STOMACH CANCER PATIENTS WITH THE APPLICATION OF HI-TECH ENDOVASCULAR METHODS

**Sh.Kh. Gantsev, D.T. Arybzhhanov, F.R. Munasypov, R.R. Saitov**

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Oncology and Pathoanatomy courses  
Oncology Scientific Research Institute, Ufa, Russia  
South-Kazakh Oncology Dispensary, Shymkent, Kazakhstan  
Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia

The article proves indications and represents methods and late results of the surgery of 200 resectable stomach cancer patients. The treatment includes perioperative chemotherapy, neoajuvant intraarterial regional chemotherapy and trans-arterial chemoembolization of the hepatic artery in the presence of liver metastasis. The combined modality treatment shows visible improvement of short-term and late treatment results when applying the above-described methods.

**The key words:** stomach cancer, perioperative chemotherapy, intraarterial regional chemotherapy, chemoembolization, late treatment results.

**Актуальность**

В настоящее время общепризнанно, что хирургическое лечение рака желудка (РЖ) остается «золотым стандартом», и «радикальные операции» выполняются даже у больных IV стадией заболевания. В последние 2 десятилетия возрастает хирургическая активность при распространенных формах рака желудка, и цель оперативного вмешательства - уже не ликвидация осложнений, а удаление опухоли. РЖ, хотя и имеет тенденцию к снижению заболеваемости, остается серьезной проблемой современной онкологии. Если задать себе вопрос, что нового и примечательного сделано за последние годы в плане хирургического лечения этого заболевания, то в ответе основными и наиболее значимыми будут следующие положения:

- 1) органосохраняющие операции на желудке при начальных стадиях рака;
- 2) расширенные и комбинированные операции при местнораспространенном раке;
- 3) стандартом лимфатической диссекции при раке желудка стал объем D2.

Нам представляется, что неоадьювантная внутриартериальная регионарная внутриартериальная химиотерапия (НВАРХ), периоперационная химиотерапия (ПОХ) и рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) метастазов в печени при РЖ может быть также отнесена к новаторским и перспективным методам комбинированного лечения РЖ. В настоящее время в ведущих клиниках России (РОНЦ им. Н.Н.Блохина, МНИОИ им. П.А.Герцена) проводятся работы по систематизации факторов прогноза при лечении РЖ. На основании предложенной Международным Противораковым Союзом Классификации (2002) факторы прогноза делятся на 3 основные группы:

- 1) пациент-зависимые факторы;
- 2) опухоль-зависимые факторы;
- 3) лечение-зависимые факторы.

Принимая во внимание указанные факторы, их весомость и значимость, нами сформулированы показания к применению высокотехнологичных эндоваскулярных методов лекарственной химиотерапии. Большое значение имеет общее состояние больного, его возраст, наличие сопутствующих заболеваний, нарушение реологических свойств крови и др. Значимыми являются «опухоль-зависимые» факторы прогноза в виде местной (pT3-4), лимфогенной (pN1-2) и системной (pM) распространенности процесса, гистологического строения опухоли (G3-4), наличия перинодальной опухолевой инвазии.

«Лечение-зависимые» факторы прогноза также необходимо учитывать. Это характер и объем вмешательства с учетом стратификации на основании типа роста по классификации Borrmann R., масштаба и технологии лимфодиссекции, использование адьювантной терапии.

**Семантика**

Периоперационная химиотерапия – понятие известное, но требующее своего уточнения. Дословно - это противоопухолевая химиотерапия, проводи-

мая до операции, во время операции и после ее завершения в послеоперационном периоде. Мы дополняем это понятие еще и тем, что эта процедура проводится непрерывно. Хирургические операции при раке желудка в соответствии с классификацией Японской Ассоциации по Раку Желудка (1998) делятся на радикальные, условно-радикальные и паллиативные. По данным большинства онкологов, при РЖ чаще выполняются условно-радикальные операции, а это значит, что необходимо продолжение исследований, направленных на повышение результатов лечения РЖ [8,9].

**Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения рака желудка за счет разработки и внедрения высокотехнологичных эндоваскулярных методов противоопухолевой химиотерапии.

**Материалы и методы**

На базе отделения абдоминальной онкологии Башкирского республиканского клинического онкодиспансера и в Южно-Казахстанском областном онкологическом диспансере с 2002 по 2009 годы под наблюдением находилось 200 пациентов, страдавших раком желудка, перенесших радикальные и условно-радикальные операции (основная группа). Из них 120 (60%) получили периоперационную химиотерапию, 50 (25%) пациентов получили предоперационную НВАРХ в «бассейне» чревного ствола, 30 (15%) пациентов получили ХЭПА по поводу метастазов печени. Мужчин было 112 (56%) человек, женщин - 88 (44%). Средний возраст больных составил  $58,9 \pm 0,43$  лет. Контрольную группу составили 237 больных РЖ, перенесших радикальные и условно-радикальные операции как в чистом виде (119 больных), так и в комбинации с системной адьювантной химиотерапией 5-фторурацилом по классической методике (еще 118 пациентов).

Больные основной группы распределились по стадиям следующим образом: 156 пациентов из общего числа наблюдений составили больные с III стадией (78,0%), 44 (22,0%) больных – со II стадией. В исследование не включали больных с первично диссеминированным раком желудка.

По локализации опухолевого процесса больные распределились так: опухоли дистальной трети желудка - 137 (68,5%) человек, тела желудка - 29 (14,5%), опухоли проксимального отдела желудка - 13 (6,5%), тотальное поражение желудка было у 21 (10,5%) больного. Из 200 больных субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 117 пациентам (58,5%), 10 больным (5,0%) была произведена проксимальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия - 73 (36,5%) пациентам. В контрольной группе распределение больных по стадии, локализации и характеру хирургического вмешательства было сопоставимо с основной группой.

Для реализации ПОХ у больных раком желудка нами выбран антимиетаболит 5-фторурацил (5-ФУ), являющийся вследствие своей циклоспецифичности достаточно эффективным препаратом при раке

желудка. Особенно он эффективен при пролонгированном использовании с суточной экспозицией. Периоперационная химиотерапия осуществляется в следующем порядке: неоадьювантная системная химиотерапия + интраоперационная локорегионарная химиотерапия + адьювантная системная (или локорегионарная) химиотерапия. На практике это выглядит так: в день операции с 7 часов утра больному внутривенно капельно вводится 5-фторурацил из расчета 600-800 мг/м<sup>2</sup>. В 9 часов утра больной с системой доставляется в операционную, где после введения в наркоз и интубации выполняется верхнесрединная лапаротомия. После ревизии органов брюшной полости, определения резектабельности РЖ канюлируется воротная вена путем бужирования пупочной вены (рис. 1, 2).



**Рис. 1. Выделение облитерированной пупочной вены в составе круглой связки печени**

Измеряется внутрипортальное давление, подключается система для инфузии 5-ФУ. При этом используется инфузomat, который четко дозирует количество вводимого препарата. В течение всей операции нами вводится доза, не превышающая 800 мг/м<sup>2</sup>.

По окончании операции катетер из воротной вены удаляется, а химиотерапия продолжается в системном режиме до суммарной курсовой дозы 5000-7000 мг. Введение препарата продолжается в отделении реанимации до 7 часов утра следующего дня. В основной группе 50 больным в предоперационном периоде проведена НВАРХ по схеме TRF (Таксотер 75мг/м<sup>2</sup> + Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup> + Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) 2 курса с интервалом 28 дней, затем операция. Сущность методики внутриартериальной инфузии цитостатиков заключается в следующем: в условиях рентгеноперационной под местной анестезией раствором 0,5% новокаина 30-40 мл производится пункция и катетеризация одной из бедренных артерий по Сельдингеру. Под рентгенконтролем внутриартериальный катетер устанавливается селективно в чревный ствол, таким образом, охватывается весь бассейн кровоснабжения органов верхнего этажа брюшной полости, после чего производится контрольная целиакография для определения правильности уровня установки

катетера (рис. 3). Аппаратом Инфузомат (Braun FM-5, Германия) производится внутриартериальная инфузия цитостатиков со скоростью введения 1000-1200 мл/час. Общее время инфузии не превышает 3-4 часов. После окончания процедуры катетер удаляется, область пункции бедренной артерии туго забинтовывается, и больной переводится в палату. В течение суток больным после вышеуказанной процедуры назначается постельный режим, непрямые антикоагулянты, контроль свертываемости крови и диуреза, затем через 1 сутки больного переводят на общепольничный режим пребывания. В последующем, в зависимости от результатов неоадьювантной химиотерапии, больным проводился следующий этап лечения.



**Рис. 2. Система для проведения внутриворотальной химиотерапии. Катетер установлен в воротной вене**



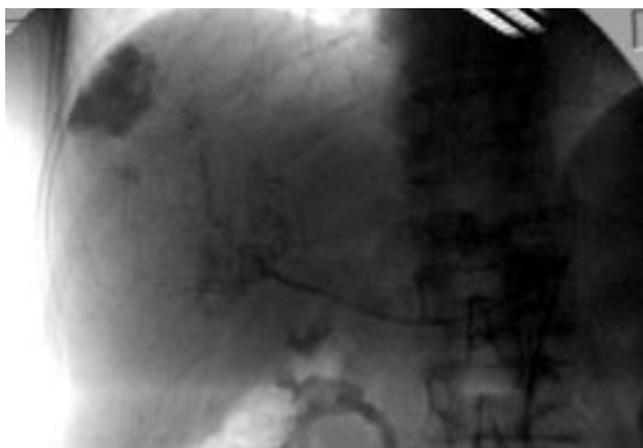
**Рис. 3. Целиакограмма больного Ч., 68 лет. Катетер установлен в чревный ствол, контрастированы a.hepatica communis, a.lienalis, a.gastrica sinistra**

30 больных при комбинированном лечении в послеоперационном периоде получили 4-6 курсов ХЭПА по поводу метастазов РЖ печени. С этой целью был использован Доксорубин 50 мг с Липиодолом 5-10мл на 1 процедуру. Интервал между курсами ХЭПА составил 45-60 дней. Сущность методики ХЭПА заключается в следующем: в условиях рентгеноперационной под местной анестезией раствором 0,5% новокаина 30-40 мл производится пункция и катетеризация одной из бедренных арте-

рий по Сельдингеру. Под рентгенконтролем внутриартериальный катетер устанавливается селективно в собственно печеночную артерию, после чего производится контрольная ангиография для определения правильности уровня установки катетера (рис. 4) и выбора уровня планируемой эмболизации (подолевая или селективная – сегментарная). После окончания процедуры ХЭПА производится контрольная ангиография для оценки проведенной окклюзии сосуда (рис.5), затем катетер удаляется, область пункции бедренной артерии туго забинтовывается, и больной переводится в палату. В течение суток больным после вышеуказанной процедуры назначается постельный режим, непрямые антикоагулянты, контроль свертываемости крови и диуреза, затем через 1 сутки больного переводят на общебольничный режим пребывания.



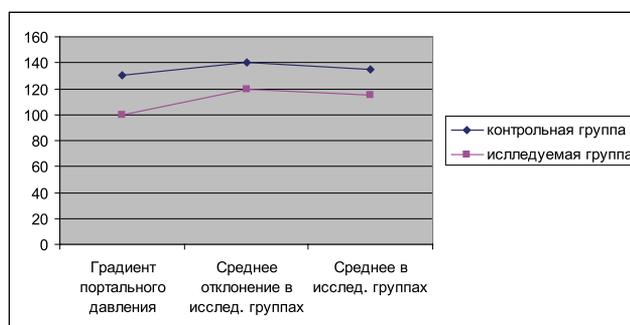
**Рис. 4. Ангиограмма больного С., 34 года. Катетер установлен в собственно-печеночную артерию, контрастирована *a. hepatica dextrae* (до ХЭПА). В правой доле печени (в VII сегменте) отмечается гиперваскулярный метастаз**



**Рис. 5. Ангиограмма больного Е., 63 года. Катетер установлен в собственно-печеночную артерию, *a.hepatica dextrae* (после ХЭПА). В VII сегменте печени отмечается гиперваскулярный метастаз со стойким накоплением контраста с химиоэмболизатом. Отмечается субтотальная редукция кровотока после ХЭПА в *a.hepatica dextrae***

## Результаты и обсуждение

Из особенностей послеоперационного периода необходимо выделить то, что у 3 (2,5%) пациентов основной группы развились явления послеоперационного панкреатита. В то же время в контрольной группе явления послеоперационного панкреатита наблюдались в 9 случаях (3,8%). Лабораторное мониторирование в основной группе в течение 2 недель существенных отклонений в биохимических анализах крови не выявило. Давление в портальной вене достоверно не отличалось в обеих группах в начале оперативного вмешательства. На этапе мобилизации в основной группе пациентов отмечено достоверное повышение портального давления ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе портальное давление сохранялось на прежнем уровне. В дальнейшем портальное давление достоверно не отличалось в основной и контрольной группах (рис. 6).

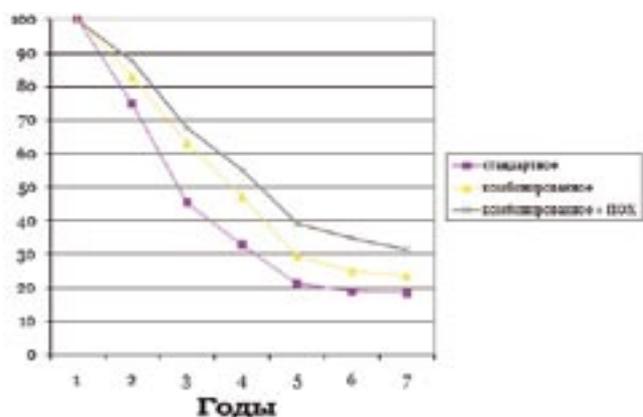


**Рис. 6. Динамика изменения давления в портальной вене в исследуемой и контрольной группах**

Анализ клинического материала свидетельствует, что периоперационная химиотерапия 5-ФУ не оказывает существенного негативного воздействия на функцию печени, почек и основные показатели обмена. Как в контрольной группе, так и в основной смертельных осложнений не было. Все пациенты основной группы были выписаны из клиники на 23-25 сутки после операции. Это было связано с проведением второго курса химиотерапии. В дальнейшем все больные получили до 5 курсов химиотерапии 5-ФУ. Общие сроки лечения в основной группе сокращались на 3-4 недели за счет реализации первого курса химиотерапии во время хирургической операции. Другие линии химиотерапии в группах исследования не проводились. Повторных операций по поводу прогрессирования или рецидива рака в исследуемых группах не было.

Анализ и сопоставление отдаленных результатов показал следующее: в контрольной группе после стандартных (радикальных и условно-радикальных) операций 3 года прожили 54 (45,4%) больных, а после комбинированного лечения (операция + адьювантная химиотерапия) – 75 (63,6%). В основной группе с ПОХ 3-летняя выживаемость составила 81 (67,5%) больных. Дальнейшее диспансерное наблюдение контрольной группы больных в РКОД в течение 5 лет указывает на близость статистических показателей 5-летней выживаемости у них после стандартных операций – 25 человек

(21,0%), и больных, перенесших комбинированное лечение - 35 человек (29,7%). Среди пациентов, которым проведено комбинированное лечение с ПОХ, 5 лет прожили 47 человек (39,2%). 7-летняя выживаемость у больных контрольной группы была следующей: после стандартных операций этот срок пережил 21 пациент (17,6%), после комбинированного лечения - 28 (23,7%) пациентов. У больных основной группы, перенесших комбинированное лечение с ПОХ, этот показатель составил 38 человек (31,7%). Следует отметить, что в данной группе показатели оказались стабильно выше по сравнению с данными контрольной группы (рис. 7)



**Рис. 7. Выживаемость больных РЖ после стандартных и комбинированных операций с ПОХ**

Оценка эффективности НВАРХ при РЖ проводилась после каждого курса с применением клиникорентгенологических и эндоскопических методов исследования. Непосредственные результаты показали эффективность лечения после 2 курсов неoadьювантной внутриартериальной регионарной химиотерапии у 42 (21%) больных: частичная регрессия отмечена у 29 (14,5%) больных и значительная регрессия процесса отмечена у 13 (6,5%) больных. Этим больным вторым этапом комплексного лечения проведена радикальная операция - расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д2. В 5 (2,5%) случаях отмечена стабилизация процесса, во время операции у этих больных хирургическое вмешательство завершилось паллиативным удалением опухоли из-за прорастания в соседние органы (печень, поджелудочная железа). В 3 (1,5%) случаях на фоне проводимого лечения отмечено прогрессирование и диссеминация процесса по брюшине с асцитом, что привело к ухудшению общего состояния больных, и они были выписаны на симптоматическое лечение по месту жительства. Изучение удаленного гистологического материала желудка после операции показало наличие лекарственного патоморфоза 1-2 степени у 15 (7,5%) больных, патоморфоз 3 степени отмечен у 22 (11%) больных. Учитывая результаты гистологического исследования и наличие лечебного патоморфоза, всем 42 (21%) больным в течение 1-го месяца после радикальной операции начаты курсы адьювантной химиотерапии по той же схеме. Всем больным проведено по 4 курса адьювантной химиотерапии.

У 20 пациентов (10%), получивших ХЭПА, при динамическом наблюдении отмечена стабилизация процесса, которая продолжалась до 18 мес. Медиана выживаемости составила 14,5 мес. У 10 (5%) пациентов этой группы отмечено прогрессирование в процессе лечения с диссеминацией опухоли по брюшине и развитием асцита, эти пациенты отправлены на симптоматическое лечение домой под наблюдение участкового онколога. Таким образом, применение предложенных методик лечения (НВАРХ, оперативного вмешательства с ПОХ и ХЭПА при метастазах РЖ в печень) улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения больных РЖ, о чем свидетельствуют выше приведенные данные. Безусловно, внедрение новых технологий является сложной, многокомпонентной задачей. Предложенные нами методики - НВАРХ, ПОХ и ХЭПА при лечении РЖ прошли определенные испытания. Вместе с этим, полученные клинические данные указывают на необходимость дальнейшего изучения вопроса достижения максимальной концентрации химиопрепарата в портальном русле, в системе особого кровообращения печени - двухуровневой микроциркуляции. Вторым клиническим аспектом дальнейших наблюдений встает вопрос о применении двух и более препаратов (ПХТ) при проведении периоперационной химиотерапии, что может привести к дальнейшему прогрессу в лечении больных раком желудка. Мы также рассматриваем вопрос депонирования противоопухолевых средств в зонах регионарного метастазирования и создания там их высокой концентрации с эффектом пролонгированного действия.

### Выводы

1. Периоперационная химиотерапия является патогенетически обоснованным методом комбинированного лечения рака желудка. Создание высокой концентрации химиопрепарата в портопеченочном русле возможно только при внутривенном введении препарата, например, через канюлированную пупочную вену.
2. Показания для ПОХ, НВАРХ и ХЭПА при раке желудка формируются с учетом прогностических факторов, ведущими из которых в данном случае являются стадия рака и морфологический вариант опухоли.
3. Отдаленные результаты лечения РЖ свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированного лечения с ПОХ, НВАРХ и ХЭПА по сравнению со стандартными методами лечения. При данном подходе общее время лечения сокращается на 3-4 недели за счет проведения первого курса химиотерапии на этапе операции.
4. Неoadьювантная внутриартериальная регионарная химиотерапия РЖ оказалась эффективной у 21% больных. У 18,5% больных отмечен лечебный патоморфоз 2-3 степени. Проведение ХЭПА при наличии метастазов РЖ в печени оправдано. Применение ХЭПА улучшает продолжительность жизни (составила более 18 мес., в исследуемом случае), а также качество жизни пациентов. Медиана выживаемости при этом составила 14,5 мес.

**Список литературы**

1. Васильков В.Г. Печеночный кровоток после операций на органах брюшной полости / В.Г. Васильков, М.Ф. Купцова, В.Н. Маринчев // Анестезиология и реаниматология. - 1983. - №1. - С. 50-53.
2. Воробьев Г.И. Внутрибрюшная диссеминация опухолевых клеток при раке ободочной кишки / Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, Л.Л. Капуллер, М.З. Тотиков, Л.В. Максимова, И.Д. Калганов, А.Ф.Филон // Колопроктология. - 2004. - №2(8). - С. 30-35.
3. Ганцев К.Ш. Инфузионно-трансфузионная терапия гемореологических и микроциркуляторных расстройств у больных раком желудка / К.Ш. Ганцев // Вестник новых медицинских технологий. - 2004. - Т. XI. - №4. - С. 73-74.
4. Ганцев К.Ш. Обоснование превентивной коррекции печеночного кровообращения на этапе хирургического лечения больных с патологией органов брюшной полости / К.Ш.Ганцев, Ш.Х.Ганцев // Казанский медицинский журнал. - 2005. - №6. - С. 319-322.
5. Ганцев Ш.Х. Нестандартные операции в абдоминальной хирургии и онкологии // Ш.Х.Ганцев, В.В.Плечев, К.Ш.Ганцев и др. // М.: МИА, 2007. - 304 с.
6. Куц Н.Л. О некоторых морфогистохимических изменениях в печени под влиянием операций и наркоза / Н.Л.Куц, В.Н. Грона, Е.Ф.Зиберава // Анестезиология и реаниматология. - 1977. - №5. - С. 57-61.
7. Нисимов Э.Б. Печеночный кровоток у больных с заболеваниями внепеченочных желчных: влияние на него некоторых средств послеоперационной терапии / Э.Б.Насимов, Е.А. Евдокимов // Анестезиология и реаниматология. - 1982. - №2. - С.47-51.
8. Поддубная И.В. Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы) / И.В.Поддубная // Русский медицинский журнал. - 1998. - №10. - С. 621-627.
9. Скоропад В.Ю. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы / В.Ю.Скоропад, Б.А.Бердов // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50. - №5. -С. 524-534.
10. Тарасов В.А., Виноградова М.В., Клечиков В.З. и др. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка // Практическая онкология. - 2001. - №3(7). - С. 52-58.
11. Roukos D.H., Lorenz M., Encke A Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective longterm follow up study // Surgery. - 1998. - Vol. 123(5). - P. 573-578.
12. Yonemura Y., Kawamura T., Nojima N. et al. Postoperative results of left upper abdominal visceration for advanced gastric cancer // Hepatogastroenterology. - 2000. - Vol. 47(32). - P. 571-574.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T2aNO MO

**А.А. Зимичев**

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет

**Зимичев Александр Анатольевич,**

ассистент кафедры урологии, канд. мед. наук,  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89,  
тел. 8 (903) 335-90-59,  
e-mail: zimichew@mail.ru

Применили в лечение пациентов с раком мочевого пузыря стадии T2aNO MO сочетание трансуретральной вапоризации с трансуретральной резекцией и комбинированную химиотерапию (заявка на патент №2010127350/20 (038956) от 5.07.10 «Способ лечения при раке мочевого пузыря»). При анализе результатов лечения применили разработанную систему псевдомногофакторного анализа. В исследовании доказано, что использование сочетания трансуретральной резекции и вапоризации позволяет снизить количество рецидивов рака мочевого пузыря, снизить количество осложнений. Применение в лечение пациентов с раком мочевого пузыря стадий T2aNO MO TUR+ТУЭВ, системной полихимиотерапии и внутривезикулярной адьювантной химиотерапии доксирубицином по схеме позволяет достичь безрецидивной выживаемости в 93,0% случаев. Результаты нашего исследования показали правомочность применения эндоскопического органосохраняющего лечения при инвазивных опухолях.

**Ключевые слова:** инвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, вапоризация, химиотерапия, отдаленные результаты.

## CAPABILITIES OF ENDOSCOPIC ORGAN PRESERVATION TREATMENT OF INVASIVE BLADDER CANCER PATIENTS AT THE STAGE T2aNOMO

**A.A. Zimichev**

Samara State Medical University

*The combination of the transurethral vaporization, transurethral resection of bladder cancer together with the combined chemotherapy was applied (patent application no. 2010127350/20 (038956) d.d. 5.07.10 "Bladder cancer treatment method"). The developed system of a pseudo-multifactorial analysis was used to study the treatment results. The study proves that the combination of the transurethral resection and transurethral vaporization lets decrease both the number of bladder cancer recurrences and the number of complications. The treatment of bladder cancer patients at the stage T2aNOMO with the application of the systemic polychemotherapy and doxorubicin adjuvant chemotherapy according to the schedule lets the recurrence free survival get 93.0%. The results of our research prove the competence of the endoscopic organ preservation treatment to be applied to treat invasive cancers.*

**The key words:** *invasive bladder cancer, transurethral resection, vaporization, chemotherapy, late results.*

### Введение

При инвазивных формах рака мочевого пузыря хирургические методы лечения - радикальная цистэктомия обеспечивает более чем 10-летнюю выживаемость. В среднем, по данным ряда авторов, безрецидивное течение болезни может быть достигнуто примерно у 60-80% пациентов после цистэктомии. К стратегии сохранения мочевого пузыря при инвазивном раке относят комбинирование ТУР, ХТ и лучевой терапии [1-4, 6]. В большинстве протоколов используют сочетание цисплатина и 5-фторурацила или гемцитабина и лучевой терапии, так как хорошо известна роль этих препаратов как радиосенсибилизаторов. Использование комбинации цисплатинсодержащей ХТ с лучевой терапией и последующим осуществлением ТУР мочевого пузыря приводит к достижению полных регрессий у 60-80% больных и позволяет добиться достижения 4-5-летней безрецидивной выживаемости в 40-45% случаев (2). Имеются сведения о достижении сравнимой 5-летней общей выживаемости (50-60% наблюдений) при применении комбинированного лечения с сохранением мочевого пузыря и цистэктомии, но для проведения органосохраняющего мультимодального лечения необходим тщательный отбор пациентов [3-5,7,8].

### Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря T2aNOMO G1-3 с использованием трансуретральной резекции мочевого пузыря совместно с трансуретральной вapoризацией и проведением комбинированной химиотерапии по запатентованной методике (заявка на патент № 2010127350/20 (038956) от 5.07.10 «Способ лечения при раке мочевого пузыря»).

### Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективным методом. Исходным материалом исследования служили 435 пациентов с раком мочевого пузыря

T1NOMO G1-3, получавшие лечение в клинике урологии СамГМУ в период с 1998-2009 гг. В зависимости от стадии рака мочевого пузыря пациенты распределены следующим образом: T2aNOMO G1 – 82 пациента, T2aNOMO G2 – 248 пациентов, T2aNOMO G3 – 85 пациентов. Всем пациентам выполнено хирургическое лечение в составе комплексной и мультимодальной терапии.

В зависимости от метода примененного лечения больные поделены на опытную группу – 116 больных, которым выполнена трансуретральная резекция (ТУР) с трансуретральной электровапоризацией (ТУЭВ), и тщательно подобранную (по стадии, степени дифференцировки опухоли, локализации, размеру новообразования) контрольную группу – 329 пациентов, которым выполнена только ТУР или сегментарная резекция мочевого пузыря.

В послеоперационном периоде в течение 5 лет осуществлялся мониторинг больных для выявления рецидива заболевания.

Оценки влияния метода лечения на исход заболевания определены с использованием метода псевдомногофакторного анализа (свидетельство об официальной регистрации компьютерной программы №2009614486).

### Результаты и обсуждение

Выяснено, что исход лечения больных раком мочевого пузыря различного размера зависит от выбранного объема хирургического лечения (гипотеза  $H_0$ :  $M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$  отвергнута,  $F_{набл} = 9,6$ ,  $F_{кр} = 1,8$ ).

Наиболее оптимальные результаты лечения рака мочевого пузыря с размером опухоли меньше 2 см получены у пациентов, которым выполнена ТУР и ТУЭВ мочевого пузыря (средняя  $M = 1,13$ ), несколько хуже результат ТУР мочевого пузыря (средняя  $M = 1,23$ ), результаты же сегментарной резекции в данной группе пациентов оказались самыми негативными (средняя  $M = 1,29$ ).

В группе больных с размером опухолевого новообразования от 2 до 4 см также наилучшим образом показало сочетание трансуретральной электровапоризации с резекцией мочевого пузыря (средняя  $M = 1,18$ ) и оказалось намного лучше сегментарной резекции (средняя  $M = 1,43$ ) и трансуретральной резекции (средняя  $M = 1,56$ ).

В группе пациентов с раком мочевого пузыря размерами 4 см и более также наиболее оптимально применение ТУЭВ с ТУР мочевого пузыря (средняя  $M = 1,28$ ), в то время как результаты просто ТУР совсем неудовлетворительные (средняя  $M = 2,18$ ). Проведение сегментарной резекции мочевого пузыря в отдельных случаях оправдано, т.к. ее результаты вполне приемлемы (средняя  $M = 1,70$ ).

Применение вапоризации в лечении рака мочевого пузыря стадии T2aN0M0G1-3 позволяет снизить вероятность перфорации органа с 9,2% до 3,4%, вероятность кровотечения из опухоли – с 11,1% до 3,4%. При локализации опухоли в области устья мочеточника достаточно часто встречалось повреждение устья мочеточника (в 9,5%), что выше чем просто при ТУР (6,5%), чего можно избежать применив предварительную катетеризацию или стентирование мочеточника.

Мы рассмотрели целесообразность применения при раке мочевого пузыря T2aN0M0G1-3 ТУР мочевого пузыря с трансуретральной электровапоризацией, системной полихимиотерапией и проведение в течение 2 лет внутривезикулярной химиотерапии доксирубицином по схеме (заявка на патент №2010127350/20 (038956) от 5.07.10 «Способ лечения при раке мочевого пузыря»).

На стадии опухоли T2aN0M0G1 выяснено, что результаты лечения больных различаются достоверно (гипотеза  $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$  отвергнута,  $F_{набл}=9,1$   $F_{кр}=2,7$ ). Наиболее оптимальным методом лечения больных явилось сочетание ТУР+ТУЭВ с комбинированной системной и внутривезикулярной химиотерапией (средняя  $M = 1,0$ ), немного хуже результаты при мультимодальном лечении (средняя  $M = 1,25$ ). При сочетании операции с проведением системной полихимиотерапии средняя  $M = 1,46$ . Если пациенту проведено только оперативное лечение – результаты неутешительны (средняя  $M = 2,14$ ).

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T2aN0M0G2 различны (гипотеза  $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$  отвергнута,  $F_{набл} = 10,4$   $F_{кр} = 2,4$ ). Наиболее оптимальным методом органосохраняющего лечения явилось проведение ТУР + ТУЭВ с комбинированной химиотерапией (средняя  $M = 1,07$ ), хорошие результаты получены для мультимодального органосохраняющего лечения (средняя  $M = 1,26$ ), неплохие результаты получены для комбинированного органосохраняющего лечения с применением неоадъювантной системной полихимиотерапии (средняя  $M = 1,50$ ). Намного хуже применение изолированного оперативного вмешательства (средняя  $M = 2,44$ ).

На стадии опухоли T2aN0M0G3 также получена разница в результатах лечения больных (гипотеза  $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$  отвергнута,  $F_{набл} = 3,4$ ,  $F_{кр} = 2,4$ ). Наиболее оптимальным методом лечения оказалось проведение комбинированной химиотерапии и ТУР + ТУЭВ (средняя  $M = 1,20$ ). Несколько хуже сочетание операции с системной полихимиотерапией и лучевой терапией (средняя  $M = 1,42$ ), еще хуже результаты оперативного лечения с применением неоадъювантной системной полихимиотерапии (средняя  $M = 1,74$ ). Совсем неудовлетворительные результаты отмечены при проведении изолированного оперативного вмешательства (средняя  $M = 3,0$ ).

### **Заключение**

Применение в лечение пациентов с раком мочевого пузыря стадий T2aN0M0 ТУР+ТУЭВ, системной полихимиотерапии и внутривезикулярной адъювантной химиотерапии доксирубицином по схеме позволяет достичь безрецидивной выживаемости в 93,0% случаев. Результаты нашего исследования показали правомочность применения эндоскопического органосохраняющего лечения при инвазивных опухолях. Поскольку удаление органа не только крайне травматично и сопровождается значительным числом осложнений, риском смерти из-за несовершенства методов отведения мочи, органосохраняющее лечение может быть хорошей альтернативой органуносящему, обеспечивая более высокое качество жизни.

### **Список литературы**

1. Housset M., Dufour E., Maulard-Durtux C. // Concomitant 5-fluoracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1997. – Vol. 16. – P. 1139.
2. Rodel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R. et al. // Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results // J Clin Oncol. – 2002. – Jul. – Vol. 20(14). – P. 3061–3071.
3. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zietman A.L. et al. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer // Eur J Cancer. – 1995. – Vol. 31. – №5. – P. 239.
4. Shipley W.U., Kaufman D.S., Heney N.M. et al. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer // Eur Urol. – 1998. – Vol. 33. – №4. – P.32–34.
5. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer // Urology. – 2002. – Vol. 5. – P. 236-242.
6. Weiss C., Wolze C., Engehausen D.G. et al. // Radiochemotherapy after transurethral resection for highrisk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 5. – P. 1041-1078.

7. Wittlinger M, Rodel C.M., Weiss C. et al. Quadri-modal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia // Radiother Oncol. – 2009. – Vol. 93(2). – P. 358–635.

8. Zietman A.L., Grocela J., Zehr E. et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder // Urology. – 2001. – Sep. – Vol. 58(3). – P. 380–385.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**А.А. Калиев**

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М.Оспанова, кафедра хирургических болезней №2

**Калиев Асет Аскерович,**

ассистент кафедры хирургических болезней №2,  
030019, Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68,  
тел. 8 (7132) 77-60-09,  
e-mail: aaset\_kaliyev@mail.ru

В данной работе проанализированы результаты экспериментальных исследований, выполненных на 28 беспородных собаках. У животных моделирование деструктивного панкреатита осуществляли каналикулярно-гипертензионным способом по С.А.Шалимову. Для решения поставленной цели выполнено 3 серии экспериментальных исследований. Первая серия (контрольная группа) - 8 собак без лечения, вторая серия (контрольная группа) - 10 собак, у которых проводился только комплекс медикаментозной терапии, третья серия (основная) - 10 собак. В комплексе лечения наряду с медикаментозной терапией использовали постоянный электрический ток (ПЭТ). Результаты исследований показали, что использование малых доз ПЭТ в комплексе лечения моделированного деструктивного панкреатита оказывает противовоспалительное действие, способствует ускоренному отторжению некротических тканей, стиханию воспалительного процесса, а также стимулирует регенеративные процессы в поджелудочной железе, тем самым позволяет снизить летальность у экспериментальных животных с 60% до 30%.

**Ключевые слова:** панкреатит, постоянный электрический ток, эксперимент, поджелудочная железа.

## APPLICATION OF DIRECT CURRENT IN THE COMPLEX TREATMENT OF DESTRUCTIVE FORMS OF ACUTE PANCREATITIS

**A.A. Kaliyev**

M.Ospanov West Kazakhstan Medical University, Chair of Surgical Pathology №2

The results of experimental study which are performed to 28 breed dogs are analyzed in this project. Three series of experimental study were carried out for the solution of the object in view. The first series (control group): 8 dogs without treatment. The second series (control group): 10 dogs which have only passed through the complex with medication therapy. The third series (the basic one) - 10 dogs, the direct current was used in the complex of treatment together with medication therapy. On the assumption of experimental data it was discovered that the application of small dose of direct current in the complex of treatment exerts antiphlogistic action, assists to accelerated rejection of necrotic tissues and

*remitting of inflammatory process, and also stimulates regenerative processes in pancreas by that allows a decrease of lethality at experimental animals from 60% to 30%.*

**The key words:** *pancreatitis, flow of direct current, experiment, pancreas.*

### **Введение**

При явном прогрессе хирургических технологий результаты лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита все ещё не могут считаться удовлетворительными, поскольку до настоящего времени летальность остается высокой, а сроки лечения – длительными. Одной из самых главных причин смерти больных при данной патологии считаются гнойно-септические осложнения, которые составляют 40-70% [2,5,6,10]. Источником гнойной инфекции являются очаги некроза паренхимы поджелудочной железы и клетчатки забрюшинного пространства. Настойчивое стремление удалить одномоментно в течение одной операции все некротические ткани не имеет ни теоретического, ни практического обоснования. Во время операции следует ограничиться удалением только свободно лежащих секвестров, адекватным дренированием сальниковой сумки и забрюшинного пространства. Поэтому наиболее важным этапом лечения больных с панкреонекрозом является ускорение отторжения и удаление некротических участков в послеоперационном периоде как основного источника гнойной инфекции [2,5,7,9].

В последние годы все шире внедряются современные методы лечения хирургической инфекции (ультразвук, лазерное излучение, использование биосорбентов, воздушный плазменный поток и др.). Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, связанные с механизмами их лечебного действия. Среди физических факторов, эффективно воздействующих на гнойно-воспалительный процесс, признание в клинической практике получило применение постоянного электрического тока (ПЭТ) [3,4]. Однако до настоящего времени вопрос местного воздействия малых доз ПЭТ на некротические участки поджелудочной железы и гнойно-воспалительный процесс сальниковой сумки при панкреонекрозе остается неизученным.

### **Цель исследования**

Изучить влияние малых доз ПЭТ на патологический процесс в поджелудочной железе после экспериментального моделирования панкреонекроза.

### **Материалы и методы**

В данной работе проанализированы результаты экспериментальных исследований, выполненных на 28 беспородных собаках весом от 10 до 14 кг.

Все животные перед исследованием выдерживались в виварии в течение 7 суток с целью адаптации к новой обстановке и выявления каких-либо заболеваний. Для проведения экспериментальных исследований все животные подвергались оперативным вмешательствам. За 30-40 минут до операции проводилась премедикация внутримышечным введением дроперидола – 0,5 мг/кг, димедрола – 1,5 мг/кг и анальгина – 50 мг/кг. Оперативные

вмешательства выполнялись в стерильных условиях под внутривенным тиопенталовым наркозом. Анестезию на всем протяжении операции поддерживали введением в плевральную полость 2%-ного раствора тиопентала из расчета 5 мг на 1 кг веса животного в час.

У животных моделирование деструктивного панкреатита осуществляли каналикулярно-гипертензионным способом по С.А.Шалимову [6]. Для этого выполняли лапаротомию, дуоденотомию, катетеризовали главный панкреатический проток и вводили интрадуктально 5 мл желчно-трипсиновой смеси под давлением, пережимая катетер на 3 часа.

Для решения поставленной цели выполнено 3 серии экспериментальных исследований. Первая серия (контрольная группа) – 8 собак без лечения, вторая серия (контрольная группа) – 10 собак, у которых проводился только комплекс медикаментозной терапии, третья серия (основная) – 10 собак, в комплексе лечения которых наряду с медикаментозной терапией использовали ПЭТ. Для индукции тока использовали аппарат для гальванизации «Поток-1», силой 20-25 мкА, плотностью 0,05-0,1 мА/см. В качестве электродов применяли пластины из фольги – положительный электрод располагали во время релапаротомии непосредственно в некротизированные участки поджелудочной железы, отрицательный – на поясничную область. Постоянный электрический ток использовали в течение 60 минут 2 раза в сутки. У всех животных осуществляли оценку общего состояния, изучали активность ферментов поджелудочной железы и проводили морфологические, гистологические исследования на 1,2,3,5,7,10 и 20-е сутки.

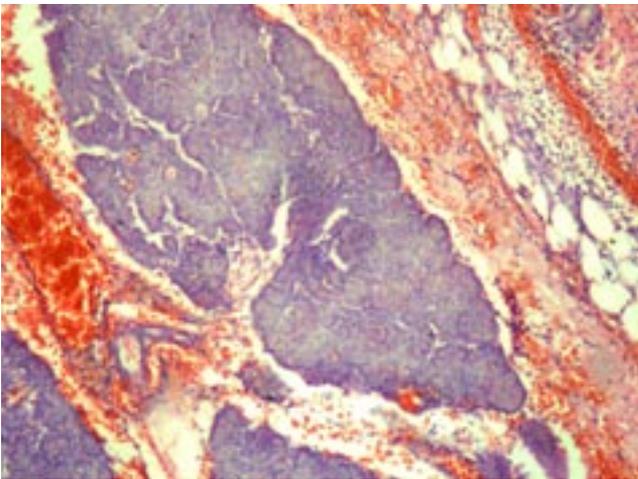
Гистологические исследования проводились на базе патологоанатомического бюро г.Актобе. Ткани поджелудочной железы фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе формалина, обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. Изготавливались срезы толщиной 3-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [1].

Гистологические препараты изучали с использованием микроскопа «Micros» (Австрия), фотографировали цифровой камерой (Canon, Япония). При исследовании оценивали наличие морфологических признаков воспалительной реакции в поджелудочной железе.

### **Результаты и обсуждение**

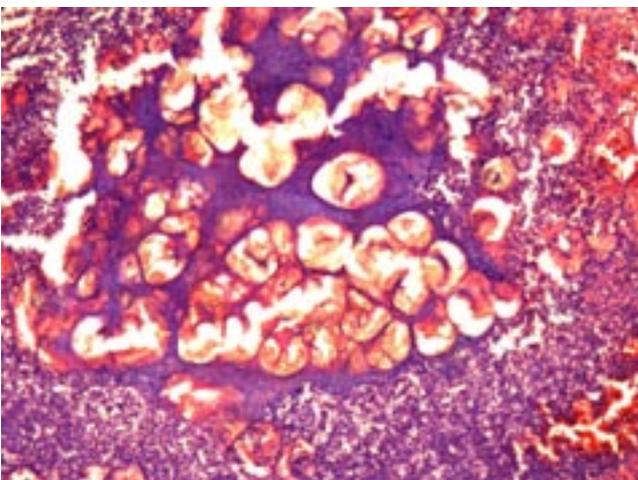
После моделирования панкреатита у экспериментальных животных симптомы интоксикации были ярко выражены. У собак отмечалась многократная рвота с примесью желчи, выраженная одышка. Животные были адинамичны, к пище не притрагивались, неадекватно реагировали на внешние раздражители. Из ферментов крови в процессе развития острого панкреатита наиболее

выраженные изменения претерпевает амилаза сыворотки крови. Уже через 3 часа активность амилазы увеличивалась в 5 раз, достигая пика к концу суток заболевания. Животные первой серии без лечения погибли через 1-3 суток после моделирования заболевания. На вскрытии погибших животных обнаружены: в брюшной полости - мутный геморрагический выпот около 100-500 мл, поджелудочная железа увеличена в размерах, напряжена, фиолетового цвета с черным оттенком. В некоторых отделах поджелудочной железы определялись очаги размягчения ткани и участки стеатонекроза. На поверхности большого сальника, брыжейке тонкой кишки обнаруживали множество пятен жирового некроза. При гистологическом изучении препаратов поджелудочной железы выявлены изменения, характерные для деструктивного панкреатита с первых суток (рис. 1).



**Рис. 1. Деструктивные изменения в поджелудочной железе. Опыт № 1. Первые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**

На третьи сутки уже имелись обширные некрозы жировой ткани (рис. 2).



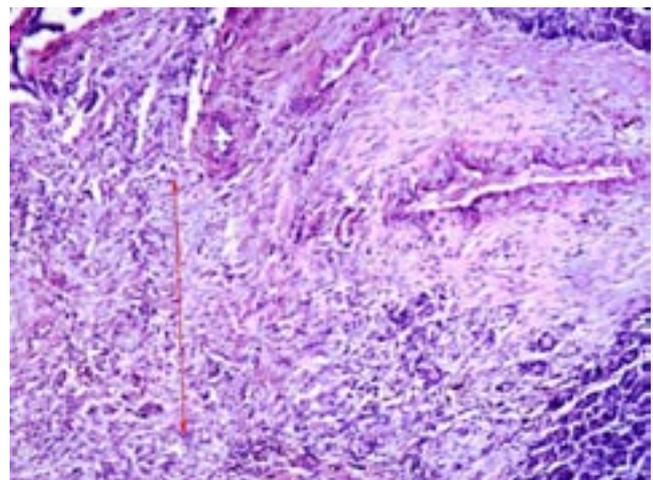
**Рис. 2. Некрозы в жировой ткани. Опыт №2. Третьи сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**

Во второй серии, где для лечения острого экспериментального деструктивного панкреатита у животных применяли традиционную терапию, которую начинали через 1 сутки с момента моделирования деструктивного панкреатита, лечебный комплекс был направлен на купирование болевого синдрома, снятие спазма сфинктера Одди и сосудов, уменьшение секреторной активности и отека поджелудочной железы, инактивацию протеаз и детоксикацию.

У животных этой серии по сравнению с первой клинические симптомы интоксикации были менее выражены. Из 10 собак 6 умерли в течение первой недели (60%). У животных отмечалось незначительное снижение активности амилазы. Во время вскрытия погибших животных обнаружено, что поджелудочная железа - темно-красного цвета, увеличена в размерах, напряжена, инфильтрирована, с участками размягчений и жирового некроза. При гистологическом исследовании выявлены обширные очаги некроза ацинусов.

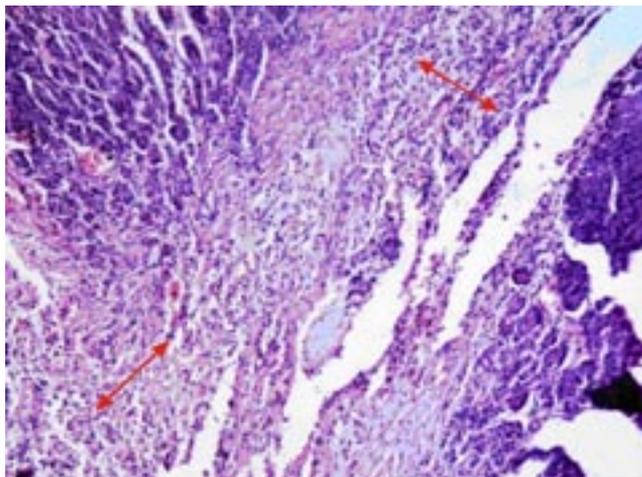
В третьей серии, где у животных в комплексе лечения использованы малые дозы ПЭТ, собаки быстро выходили из наркоза. В этой серии опытов отмечалось достоверное снижение ферментной активности крови и приближение к исходным цифрам через 48-72 часа от начала лечения. Из 10 собак с деструктивным панкреатитом, у которых проводилось комплексное лечение с использованием малой дозы ПЭТ, погибли 3 на 5-7 сутки (30%). Остальные 7 выведены из опыта на 10, 20-е сутки.

При вскрытии животных через 10 суток - признаки перитонита отсутствуют, поджелудочная железа розового цвета, уплотнена и имеет темную окраску в области некротических участков. При гистологическом исследовании отмечено формирование нежнотоволокнистой соединительной ткани на местах некроза ацинусов (рис. 3, 4).

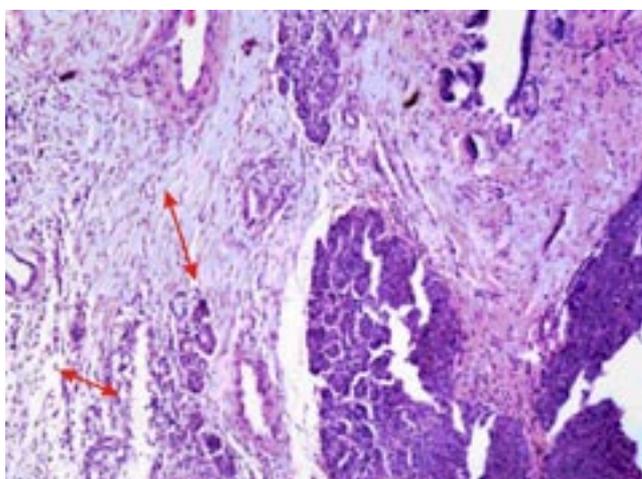


**Рис. 3. Формирование нежнотоволокнистой соединительной ткани на местах некроза ацинусов. Опыт № 3. Десятые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**

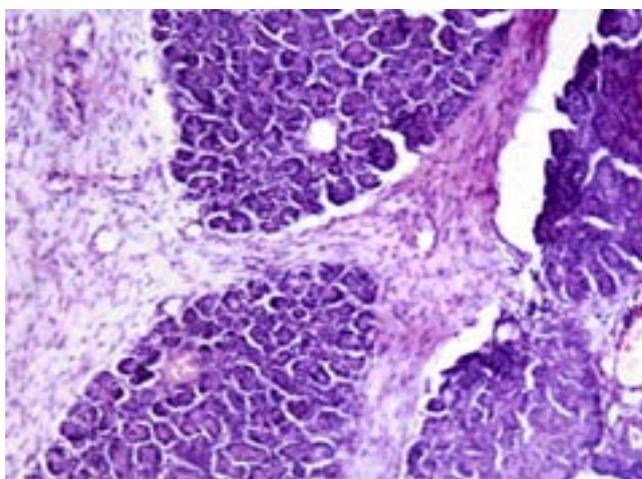
Через 20 суток - поджелудочная железа незначительно уплотнена, розового цвета. При гис-



**Рис. 4. Формирование нежнзволокнуистой соединительной ткани на местах некроза ацинусов. Опыт №4. Десятые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**



**Рис. 5. Места погибших ацинусов замещены соединительной тканью. Опыт №5. Двадцатые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**



**Рис. 6. Места погибших ацинусов замещены соединительной тканью. Опыт №6. Двадцатые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 180, ок. х 18, об. х 10**

тологическом исследовании погибшие ацинусы поджелудочной железы полностью замещены соединительной тканью (рис. 5, 6).

#### **Выводы**

1. Клинические, анатомические и гистологические изменения при данной модели заболевания свидетельствуют о развитии деструктивного процесса в поджелудочной железе уже в первые сутки, а в последующие дни прогрессирование панкреонекроза служит причиной гибели животных в 100% случаев через 1-3 суток без лечения.

2. Использование малых доз ПЭТ в комплексе лечения оказывает противовоспалительное действие, способствует ускоренному отторжению некротических тканей, стиханию воспалительного процесса, а также стимулирует регенеративные процессы в поджелудочной железе, тем самым позволяет снизить летальность у экспериментальных животных с 60% до 30%.

#### **Список литературы**

1. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М.: Медицина, 1982. – 303 с.
2. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики // Хирургия. – 2003. – №3. – С. 50-54.
3. Липатов К.В., Сопромадзе М.А., Емельянов А.Ю., Канорский И.Д. Использование физических методов в лечении гнойных ран // Хирургия. – 2001. – № 10. – С. 56-59.
4. Миронов В.И., Серкина А.В. и др. Консервативное лечение острого панкреатита с применением внутритканевого электрофореза // Хирургия. – 1990. – №10. – С. 105-108.
5. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения // Анналы хир. – 2001. – № 3. – С. 58-62.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц. Комплексное лечение панкреонекроза // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – №2. – С. 61-67.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Цыденжапов Е.Ц. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – №6. – С. 28-33.
8. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 270 с.
9. American College of chest physicians/Society of critical care medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure guidelines for use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 864-874.

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ

**Г.Э. Карапетян, Ю.С. Винник, М.И. Гульман, Р.А. Пахомова,  
Л.В. Кочетова, Н.М. Маркелова, Е.С. Василеня, Е.В. Дябкин, Н.И. Цедрик**

ГБОУ ВПО Красноярский Государственный Медицинский Университет  
им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, кафедра общей хирургии

**Карапетян Геворк Эдуардович**, ассистент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Винник Юрий Семенович**, зав. кафедрой общей хирургии, д-р мед. наук, профессор,  
**Гульман Марк Израильевич**, д-р мед. наук, профессор,  
**Пахомова Регина Александровна**, ассистент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Кочетова Людмила Викторовна**, доцент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Маркелова Надежда Михайловна**, доцент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Василеня Екатерина Сергеевна**, ассистент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Дябкин Евгений Владимирович**, ассистент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
**Цедрик Николай Игоревич**, ассистент кафедры общей хирургии, канд. мед. наук,  
660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, д. 1,  
тел. 8 (391) 220-13-95,  
e-mail: PRA5555@mail.ru

Проблема лечения больных с рубцовыми дефектами кожи относится к одному из актуальных разделов медицины. Предложен новый метод лечения гипотрофических рубцов лучом лазера длиной волны 540 нм, длительностью импульсов 1-2 нс (режим генерации Q – sw), энергией импульса 50-150 мДж и частотой следования импульса 1-4 Гц. Доказано его воздействие на микроциркуляцию дна рубца, что способствует уменьшению глубины рубца, улучшению его консистенции. При использовании метода заживление проходит в течение 30-38 дней с образованием нормотрофического рубца, восстановлением цвета кожи.

**Ключевые слова:** гипотрофический рубец, лазер, лечение.

## TREATMENT OF HYPOTROPHIC HEMS

**G.E. Karapetyan, Yu.S. Vinnik, M. I. Gulman, R.A. Pakhomova,  
L.V. Kochetova, N.M. Markelova, E.S. Vasilenya, E.V. Dyabkin, N.I. Tsedrik**

V.F.Vojno-Jasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University, Chair of the General Surgery

The problem of treatment of patients with cicatricial defects of a skin concerns one of actual sections of medicine. The new method of treatment of hypotrophic hems by a beam of the laser from a long wave of 540 nanometers, duration of impulses 1 - 2 nanoseconds (a mode of generation Q – sw), energy of an impulse (50 - 150 мДж) and frequency of following of an impulse (1-4 Hz) is offered. Its influence on microcirculation of a bottom of a hem that promotes reduction of depth of a hem, improvement of its consistence is proved. At use of a method healing passes during 30 – 38 days, with formation a normotrophic hem, skin color restoration.

**The key words:** hypotrophic hem, laser, treatment.

### Введение

Проблема рубцов является актуальной, т.к. их формирование приводит к деформации кожи и нарушению функции органа. Даже небольшие рубцы на лице нарушают симметрию, мимику и форму. Среди обратившихся в косметологические учреждения за помощью в возрасте до 20 лет у 46,2% имелись рубцовые изменения кожи лица. Это приводит к снижению социальной адаптации как в личном, так и в профессиональном плане вплоть до суицидальных попыток [1,3,6].

Среди пациентов, обратившихся по поводу рубцов, нормо- и атрофические варианты наблюдаются в 60,3% случаев. По данным отечественных авторов, причиной нормо- и атрофических рубцов являются последствия угревой болезни (65%), травмы (25%), швы после хирургических операций (7%), последствия инъекций кортикостероидов (3%) [2,4].

Гипотрофические рубцы в виде вдавлений, которые возникают на месте глубоких пустулезных элементов при угревой болезни, рубцовые изменения

лица и тела после травматических воздействий, укусов животных, оперативных вмешательств, а также атрофия рубцов в результате их усердного медикаментозного лечения являются серьезным косметическим дефектом и осложняют жизнь пациентов.

Гипертрофические рубцы достаточно успешно могут быть устранены физиотерапевтическими, оперативными или медикаментозными средствами. Особого внимания требуют гипотрофические рубцы, при лечении которых использование традиционных средств не всегда эффективно.

В ране спустя 6-8 недель после повреждения устанавливается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами. В этой стадии прочность рубца составляет приблизительно 30-40 % прочности здоровой кожи. По мере его формирования предел прочности увеличивается за счет прогрессивных связей волокон коллагена. Когда появляется несоответствие между анаболическими и катаболическими процессами, большее количество коллагена деградирует, чем производится, и наблюдается тенденция к стягиванию рубца во всех направлениях и расположению ниже краев здоровой кожи, что классифицируется как гипотрофический рубец. При этом питание рубца согласно традиционной теории коллагеногенеза даже усилено за счет системы микроциркуляции [1, 5].

Существует несколько методов коррекции атрофических рубцов: хирургический, лазерная шлифовка, химические пилинги. В последние годы чаще всего используют комбинацию микрохирургических манипуляций с пилингами или дермабразиями. Из микрохирургических методик наибольшей популярностью пользуется панчэкзцизия (иссечение рубца), панчэлевазия (приподнятие дна рубца), субцизия (отсечение дна рубца от подлежащих тканей), а также метод дермального филлинга с использованием рассасывающихся препаратов гиалуроновой кислоты или биополимеров.

Применение комплексного подхода при лечении гипотрофических рубцов сопровождается усложнением методик, но и говорит о низкой эффективности их в борьбе с рубцовой деформацией кожи.

### Цель исследования

Повышение эффективности лечения гипотрофических рубцов.

### Материалы и методы

Предлагаемый способ реализуют следующим образом: однократно облучают дно гипотрофического рубца лучом лазера с длинной волны 540 нм, длительностью импульсов 1-2 нс (режим генерации Q – sw), с изменяемой в зависимости от клинической ситуации (размер сосуда, цвет кожи, толщина кожи) энергией импульса (50-150 мДж) и частотой следования импульса (1-4 Гц), получаемого с помощью активной среды Nd:YAP (Q-sw)/КТР медицинского лазерного аппарата Multiline.

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента с гипотрофическими рубцами кожи различных частей тела. Топография, размеры и время существо-

вания гипотрофического рубца не имели значения. Возраст пациентов колебался от 19 до 46 лет.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» на персональном компьютере.

Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия  $\chi^2$  и двухстороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Относительные величины, выраженные в процентах, приводили с ошибкой процента. Степень отличий считали значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении лечебных мероприятий у пациентов с гипотрофическими рубцами кожи учитывались следующие показатели: глубина рубца, площадь рубца, консистенция, цвет, состояние окружающей кожи, микроциркуляция рубца.

На фоне использования лазерного излучения в режиме генерации Q – sw с длительностью импульса 1-2 нс происходит облитерация сосудов дна рубца без воздействия на ткань рубца и окружающие ткани. Через 3 недели после воздействия лазерного излучения на гипотрофический рубец глубина рубца уменьшилась в среднем на 2 мм ( $p < 0,05$ ).

Гипотрофические рубцы после лазерного воздействия становились более мягкими, подвижными, окраска рубца приближалась к окраске окружающих тканей. Цвет кожи вокруг рубца не изменялся на протяжении всего периода лечения.

Исследование микроциркуляции гипотрофического рубца проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в красном спектре излучения с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока BLF-21.

Запись ЛДФ-грамм производилась до лазерной обработки, непосредственно после воздействия и на протяжении последующих 3 недель. Измерение микроциркуляции проводили в области гипотрофического рубца и на симметричных точках здоровой кожи.

После лазерной обработки гипотрофического рубца отмечали снижение показателя микроциркуляции на 44,8% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

**Таблица 1**  
Изменение тканевой перфузии в области гипотрофического рубца

Точка измерения	Перфузия (перф. ед.)			
	до лечения	через 2 мин.	через 7 дней	через 21 день
Дно гипотрофического рубца	3,5 ± 0,43	1,94 ± 0,15*	1,92 ± 0,18*	1,88 ± 0,22*
Интактная кожа на симметричном участке	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,16	2,8 ± 0,21	2,6 ± 0,14

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$

На протяжении трехнедельного контроля показателя микроциркуляции у пациентов с гипотрофическими рубцами не происходило достоверного изменения перфузии патологического очага, что свидетельствует об эффективности однократного воздействия инфракрасного лазерного излучения на ткань рубца.

### Заключение

Использование лазерного излучения длиной волны 540 нм, длительностью импульсов 1-2 нс (режим генерации Q – sw), с энергией 50 - 150 мДж и частотой следования импульса 1 - 4 Гц в лечении гипотрофических рубцов позволяет за счет однократной процедуры получить стойкий клинический результат через 3 недели после воздействия, заключающийся в уменьшении глубины рубца (в среднем на 2 мм), улучшении консистенции и изменении цвета, характерного для окружающей кожи. За счет сверхкороткого отрезка времени лазерного воздействия (1 – 2 нс) благодаря технологии Q – sw способ является безболезненным и безопасным и не оказывает влияния на окружающие ткани, что подтверждается устойчивым клиническим резуль-

татом, наблюдаемым у пациентов через 1 год после лечения.

### Список литературы

1. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов. СПб.: Командор, 2005. - 126 с.
2. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В. и др. // Кожные и венерические болезни. – 1998. - №4. – С. 19-22.
3. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция: рук. для врачей / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. - М.: Медицина, 1990. - 591 с.
4. Мяделец О.Д. Возможность профилактики образований рубцовой ткани при посттравматической регенерации кожи / О.Д. Мяделец, А.В. Бледнов // Проблемы профилактической медицины: сб. науч. трудов. - Витебск, 1995. - С. 19-21.
5. Озерская О.С. Способы коррекции гипотрофических рубцов / О.С. Озерская // Вестн. дерматологии и венерологии. - 2002. - № 2. - С. 53-57.
6. Осипов А.А., Суворова А.В., Трубников П.Н. / К вопросу о патогенезе и биомоделировании келоидных рубцов // Детская хирургия. - 2001. – №4. – С.34-36.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

## Рак легкого



160 с., 2012 г.  
Цена 390 руб.

Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Чиссова

- Книга входит в серию «Библиотека врача-специалиста». Она представляет собой полноценный карманный справочник-руководство, в котором наряду с наглядными иллюстрациями содержится информация о заболеваемости, эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях рака легкого. В нее включены сведения о современных методах исследования, применяемых для диагностики, морфологической верификации диагноза, оценки стадии заболевания с учетом Международной классификации по системе TNM и выбора оптимального метода лечения. В отдельных главах освещены современные методы лечения (хирургическое, комбинированное, лучевое, лекарственное противоопухолевое, включая таргетную терапию) и прогностические факторы. Самостоятельные главы посвящены особенностям бронхоалоальвеолярного, крупноклеточного, мелкоклеточного рака и нейроэндокринных опухолей легкого. Детально определены алгоритмы методов лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса. В завершение представлены рекомендации по выбору оптимального индивидуального метода лечения.
- Книга предназначена для онкологов, врачей общей практики и студентов медицинских институтов.

### Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: (495) 921-39-07.

Книга – почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,  
e-mail: [bookpost@geotar.ru](mailto:bookpost@geotar.ru)

Интернет-магазин: [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru),  
[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)

Оптовая продажа. Тел./факс: (495) 921-39-07.

e-mail: [iragor@geotar.ru](mailto:iragor@geotar.ru)

Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:

НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи)

вход в магазин со стороны Детского парка. Тел.: 8 (916) 877-06-84;

м. «Коньково», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.

м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства

«ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07

## УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

**А.В. Колсанов, Б.И. Харитонов, И.А. Бардовский**

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий

**Колсанов Александр Владимирович,**

зав. кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, руководитель Самарского центра трансплантации органов и тканей, зам. проректора по инновационной работе, д-р мед. наук, профессор,

**Харитонов Борис Игоревич,**

зав. отделением, врач-хирург, канд. мед. наук,

**Бардовский Игорь Александрович,**

ассистент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, врач-хирург, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. 8 (846) 276-77-80, e-mail: Bardo\_@mail.ru

Проанализировано 145 реципиентов почки, прооперированных за период с 2006 по 2010 год. Из них – 68 (46,9%) пациентов с периодом анурии более 3 лет. Способ лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки состоит из трех этапов: дооперационного, периоперационного и послеоперационного. В исследовании выделено три группы. Первая группа пациентов – с длительной анурией без дополнительного урологического обследования и лечения. Вторая группа – с длительной анурией, но с проведенным периоперационным и послеоперационным этапами. В третьей группе были проведены все три этапа лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки. Проведенное исследование доказывает эффективность предложенного способа лечения. Улучшены результаты как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. При выполнении полного курса предложенного способа диагностики и лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки позволяет снизить количество урологических осложнений на 13% за трехлетний период наблюдения.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, урологические осложнения, трансплантация почки, дисфункция мочевого пузыря.

## UROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PROLONGED ANURIA BY RENAL TRANSPLANTATION

**A.V. Kolsanov, B.I. Kharitonov, I.A. Bardovskiy**

Samara State Medical University, Chair of Surgery and Clinical Anatomy with Course of Innovative Technologies

145 recipients of kidneys analyzed, operated from 2006 to 2010. Of these - 68 (46,%) patients with anuria period of more than 3 years. A method for treating patients with prolonged anuria in renal transplantation consists of three phases: preoperative, perioperative, and postoperative. The study is divided into three groups. The first group of patients was with prolonged anuria without urological examination and treatment. The second group with prolonged anuria, but carried out perioperative and postoperative phases. In the third group were held all three stages of treatment for patients with prolonged anuria in renal transplantation. This study proves the effectiveness of the proposed method of treatment. Improved results in both immediate and late postoperative period. When you run the full course of the proposed method of diagnosis and treatment of patients with prolonged anuria in renal transplantation to reduce the number of urologic complications by 13% over a three year period of observation.

**The key words:** kidney transplantation, urological complications, renal transplantation, bladder disfunction.

### **Введение**

Хирургические осложнения при трансплантации почки являются наиболее тяжелыми и урологические осложнения составляют большую часть таковых – от 2,5 до 20%, причем потери трансплантата и летальность достигают 30 и 50% соответственно. Больные с анурией более 3 лет составляют группу повышенного риска. При длительно нефункционирующем мочевом пузыре изменяется его стенка, нормальная нейрорегуляция, бактериальная, грибковая флора.

### **Цель исследования**

Оптимизировать лечение пациентов с длительной анурией за счет внедрения способа диагностики и лечения пациентов группы риска.

### **Материалы и методы**

Работа выполнена на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей. В центре с 2006 года по 2011 год выполнено 145 пересадок почки. 3 трансплантата – от живого родственного донора, 142 – от трупного донора. Следует отметить, что из общего числа прооперированных 68 (46,9%) человек – с анурией более 3 лет. Схема диагностики и лечения пациентов с длительной анурией состоит из трех этапов: дооперационный, периоперационный и послеоперационный.

В исследовании пациенты с длительной анурией разделены на три группы. Первая группа – пациенты без дополнительного обследования и лечения. Вторая группа – пациенты с проведенным дополнительным обследованием и лечением на периоперационном и послеоперационном этапах. Третья группа – пациенты с дополнительным обследованием и лечением на всех трех этапах. Первая группа составила 18 пациентов. Средний возраст – 41,6 год, средняя продолжительность анурии – 5 лет. Вторая группа – 28 человек. Средний возраст – 40,1 год. Средняя продолжительность анурии – 5,2 года. Третья группа составила 23 пациента. Средний возраст – 41,6 год, средняя продолжительность анурии – 5,4 года.

### **Результаты и обсуждение**

Заболевания, которые привели к терминальной почечной недостаточности, во всех группах были аналогичны. На первом дооперационном этапе проводится выявление реципиентов в листе ожидания с длительной анурией. Проводится оценка состояния мочевого пузыря – его объема, состояния мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Проводится цистометрия, цистоманометрия, цистография, цистоскопия, урофлоуметрия, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы. Определяется тип мочевого пузыря: гипоректорный, норморекторный или гиперрефлекторный. Посев флоры мочевого пузыря. По результатам обследований проводится коррекция плана лечения. Такие пациенты нуждаются в санации очагов инфекции, проведении антибиотикотерапии, противогрибковой терапии, если необ-

ходимо – удаление собственных инфицированных почек. При выявлении показаний проводится подготовка пузыря с использованием методов физиотерапии – ультразвуковая терапия, электростимуляция области мочевого пузыря. Фармацевтическая подготовка с помощью блокаторов адренергических рецепторов, антихолинэстеразные препараты. Пациент продолжает находиться в листе ожидания. При необходимости цикл обследования, лечения и подготовки повторяется. Второй периоперационный этап проводится непосредственно перед операцией и во время трансплантации почки. Проводится обследование мочевого пузыря аналогично, как и на первом этапе. Интраоперационно выполняется биопсия слизистого, подслизистого и мышечного слоев мочевого пузыря. Во время операции выбирается наиболее оптимальный вариант восстановления мочевыводящего тракта трансплантата. Выполнялись следующие виды анастомозов: погружная методика Drop-in, по Мебелю-Шумакову, по Lich, по Starzl, по Красинцеву – Баркеру, суправезикальный анастомоз. Третий послеоперационный этап начинается в раннем послеоперационном периоде. Мочевой пузырь дренируется уретральным катетером обычно от 2 до 7 суток. После стабилизации состояния и удаления катетера пациенту назначался строгий режим мочеиспускания. Объем порции мочи должен быть в пределах 50 мл, затем он постепенно увеличивается и к трем неделям достигает 150-200 мл. Проводится курс физиотерапии – ультразвуковая терапия, электростимуляция области мочевого пузыря. У всех пациентов измеряли объем остаточной мочи и оценивали состояние чашечно-лоханочной системы трансплантата при помощи ультразвукового исследования. Исследуются такие лабораторные показатели как общий анализ мочи и посев на стерильность. При нарушениях мочеиспускания назначается терапия блокаторами адренергических рецепторов, антихолинэстеразных препаратов. При выраженных нарушениях эвакуаторной функции мочевого пузыря возможна многократная катетеризация или формирование цистостомы. В нашем Центре отдается предпочтение пункционной цистостомии. На третьем этапе также проводится контроль функционального состояния мочевого пузыря, аналогичный предыдущим этапам. Всем пациентам проводится цистоскопия. В отдаленном послеоперационном периоде выполняется нефроцинтиграфия с определением эвакуаторной функции почки и мочевыводящих путей трансплантата. При возникновении на любом этапе послеоперационного периода неустраняемых консервативно урологических осложнений важно своевременное и адекватное хирургическое вмешательство.

Проведенное исследование выявило определенные закономерности. Группы схожи по возрасту, длительности нахождения на заместительной почечной терапии, длительности анурии, схеме проведенной операции. Однако послеоперационный период и результаты лечения в группах различны.

В послеоперационном периоде у некоторых больных наблюдались умеренные дизурические

расстройства, купированные консервативной терапией. Урологические осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, в группах указаны в таблице 1. Данные за 3-летний период наблюдения.

**Таблица 1**  
**Урологические осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства**

№	Урологическое осложнение	I группа	II группа	III группа
1	Некроз мочеточника трансплантата	1	1	-
2	Обструктивная уропатия	-	1	-
3	Орхоэпидидимит	-	1	-
4	Кровотечение в мочевой пузырь, неоднократные острые задержки мочеиспускания (потребовавшие троакарной эпицистостомии)	-	1	2
5	Несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза	3	-	-
6	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (в отдаленном послеоперационном периоде)	-	2	-
	Всего	4 (22%)	6 (22%)	2 (9%)

#### Выводы

1. Длительная анурия у пациента с ХПН, ожидающего трансплантацию почки, не является противопоказанием к проведению операции.

2. Необходим индивидуальный подход к лечению каждого пациента с длительной анурией.

3. Выполнение способа диагностики и лечения пациентов с длительной анурией позволяет снизить количество урологических осложнений на 13% за трехлетний период наблюдения.

#### Список литературы

1. Закс Л. Статистическое оценивание. - М.: Статистика, 1976. - 598 с.

2. Руководство по трансплантации почки пер. с англ. / под ред. Я.Г. Мойсюка, Габриель М. Данович - Тверь: Изд-во "Триада", 2004. - 471 с.

3. Трансплантология: руководство для врачей / под ред. В.И. Шумакова: 2-е изд., испр. и доп. - М.: МИА, 2006. - 544 с.

4. Luke P.P., Herz D.B., Bellinger M.F., Chakrabarti P., Vivas C.A., Scantlebury V.P et al / Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract // Transplantation. - 2003. - №76. - P. 1578-1582.

5. Mishra S.K., Muthu V., Rajapurkar M.M., Desai M.R. et al. / Kidney transplantation in abnormal bladder // Indian J Urol. - 2007 - Vol. 3 - № 23. - P. 299-304.

6. Neild GH, Dakmish A, Wood S, Nauth-Misir R, Woodhouse CR / Renal transplantation in adults with abnormal bladders // Transplantation. - 2004. - Apr. - Vol. 5. - №7 - P. 1123-1127.

7. Sager C, Burek C, Durán V, Corbetta JP, Weller S, Paz E, López JC / Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract // Pediatr Surg Int. 2010. - Aug 31. - Vol. 4. - №6. - P. 324-329.

## ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**Д.М. Красильников, М.М. Миннуллин, Я.Ю. Николаев**

**ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет  
ГАУЗ Республиканская клиническая больница, г. Казань**

**Красильников Дмитрий Михайлович**, зав. кафедрой хирургических болезней № 1 с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, руководитель хирургической службы республиканской клинической больницы, д-р мед. наук, профессор,

**Миннуллин Марсель Мансурович**, первый зам. глав. врача республиканской клинической больницы, канд. мед. наук,  
**Николаев Ярослав Юрьевич**, врач-хирург, заочный аспирант кафедры хирургических болезней № 1 с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии,  
420064, Россия, Республика Татарстан,  
г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138,  
тел. 8 (843) 269-05-47,  
e-mail: Yarosniko@mail.ru

Изучены причины развития несостоятельности швов желудочно-кишечного тракта у пациентов, оперированных по поводу осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Разработана классификация форм несостоятельности швов культи двенадцатиперстной кишки, гастроэнтероанастомозов. Предложены новые подходы в диагностике и комплексном лечении больных с несостоятельностью швов желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** несостоятельность швов, язвенная болезнь, желудок, двенадцатиперстная кишка.

## DIAGNOSIS AND COMPLEX TREATMENT OF SEAM'S LACK OF THE GASTROINTESTINAL TRACT OF PATIENTS WITH GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER

**D.M. Krasilnikov, M.M. Minnullin, Ya.U. Nikolaev**

Kazan State Medical University  
Republican Clinical Hospital, Kazan

*The causes of development of seam's lack of the gastrointestinal tract of patients who underwent surgery because of complications of gastric ulcer and duodenal ulcer are studied. The classification of forms of seam's lack of duodenal stump and gastroenteroanastomosis is presented. The new approaches in diagnosis and complex treatment of patients with seam's lack of the gastrointestinal tract are offered.*

**The key words:** seam's lack, peptic ulcer, stomach, duodenum.

Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (12 п.к.) является широко распространенным заболеванием [1,6,11]. В настоящее время достигнуты значительные успехи в фармакотерапии больных язвенной болезнью, вследствие чего уменьшилось число оперативных вмешательств, выполняемых в основном по поводу стенозирующих, больших каллезных и пенетрирующих язв. Так, по данным нашей клиники, количество плановых операций снизилось на 95%. Вместе с тем, наблюдается рост госпитализации больных с такими осложнениями язвенной болезни, как перфорации гастродуоденальных язв, кровотечения [3,4,13]. При этом несостоятельность швов ушитых перфоративных отверстий язв желудка и 12 п.к. превышает 11 %, а рецидивы кровотечений возникают в 15% наблюдений, летальность достигает 50-70% [2,10]. По нашему мнению, столь высокая летальность обусловлена неадекватным выбором вариантов операций, способствующих профилактике ранних послеоперационных осложнений, их своевременной диагностики и эффективного лечения.

### Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных с несостоятельностью швов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), оперированных по поводу осложнений язвенной болезни желудка и 12 п.к.

### Материалы и методы

За период 2002-2011 гг. в хирургическом отделении ГАУЗ РКБ МЗ РТ находилось 53 пациента с

несостоятельностью швов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ранее оперированных по поводу осложнений язвенной болезни желудка, 12 п.к., и которые были разделены на 2 группы (таблица 1).

**Таблица 1**  
**Пациенты с несостоятельностью швов ЖКТ после операций по поводу язвенной болезни желудка и 12 п.к.**

Несостоятельность швов желудочно-кишечного тракта	Количество пациентов	Возраст	Мужчины/ женщины	Сроки диаг-ки несост. швов (сутки)	Летальные исходы
Несостоятельность швов перфоративной язвы желудка, 12 п. кишки	25	18-70	21/4	3-11	7 (28,0%)
Несостоятельность швов культи 12 п. кишки	17	22-80	16/1	2-11	3 (17,6%)
Несостоятельность швов гастродуодено-анастомоза	7	21-69	6/1	3-9	3 (42,6%)
Несостоятельность швов гастроэнтероанастомоза (ГЭА)	4	28-76	3/1	6-11	1 (25,0%)
Всего	53	18-80	47/6	2-11	14 (26,4%)

Первую группу составили 28 больных, которым первично выполнена резекция желудка. Из них 5 пациентов были оперированы по поводу декомпенсированного стеноза, 7 – повторной перфорации стенозирующей язвы пилородуоденального канала, 16 больных – по поводу профузных гастродуоденальных кровотечений. У 17 пациентов в раннем послеоперационном периоде возникла несостоятельность швов культи 12 п.к., у 11 – несостоятельность швов гастродуоденоэнтероанастомоза (ГДА). 21 (75%) больной был доставлен по линии санитарной авиации из районов Республики и других лечебных учреждений г. Казани. Мужчин было 25, женщин – 3, возраст больных – от 25 до 79 лет. 23 пациента данной группы подверглись повторным оперативным вмешательствам по экстренным показаниям.

Вторую группу составили 25 пациентов с несостоятельностью швов после ушивания перфоративного отверстия язвы желудка, 12 п.к., из них 7 больных оперированы по поводу перфорации язвы желудка, 18 – по поводу перфорации язвы 12 п.к. 20 (80%) больных доставлены в клинику по линии санитарной авиации из районов Республики и других больниц г. Казани. Мужчин было 21, женщин – 4 в возрасте от 18 до 70 лет. Все пациенты данной группы повторно оперированы по экстренным показаниям (таблица 2).

**Таблица 2**  
**Виды оперативных вмешательств, предшествовавших развитию несостоятельности швов ЖКТ**

Название операции	Несостоятельность культи 12 п.к.	Несостоятельность ГДА	Несостоятельность ГЭА	Несостоятельность после ушивания перфоративного отверстия язвы
Резекция желудка по Б-1 (прямой ГДА)	-	4	-	-
Резекция желудка по Б-1 (терминалолатеральный ГДА)	-	3	-	-
Резекция желудка по Б-2 на длинной петле с межкисечным соустьем	6	-	-	-
Резекция желудка по Б-2 на короткой петле	11	-	4	-
Ушивание по Оппелю-Поликарпову	-	-	-	18
Ушивание по Островскому	-	-	-	7
Всего	17	7	4	25

Нами систематизированы факторы, способствующие развитию несостоятельности швов культи 12 п.к., гастродуоденоэнтероанастомозов:

1. Общие причины – неполноценная предоперационная подготовка у 12 пациентов, гипопроотеинемия, водно-электролитные нарушения, пожилой

возраст и сопутствующие заболевания у 9 пациентов;

2. Местные причины – большие размеры язвы, пенетрация язвы, постбульбарные язвы, множественные язвы, воспалительно-язвенный инфильтрат – у 7 пациентов, дуоденостаз – у 9 пациентов;

3. Технические причины – недостаточная мобилизация 12 п.к. (при несостоятельности культи – у 2 п.к.) в 2-х случаях, трудности при укрытии культи у 6 пациентов, отсутствие декомпрессии культи – у 13 пациентов;

4. Технические причины (при несостоятельности гастродуодено энтероанастомозов) – недостаточная или избыточная мобилизация 12 п.к. – у 3-х пациентов, отсутствие назоинтестинальной интубации – у 8 больных.

По нашему мнению, редко одна изолированная причина приводит к развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде, чаще всего осложнение является следствием совокупности нескольких причин. В первой группе пациентов сочетание вышеуказанных причин наблюдалось у 27 больных.

Основными причинами несостоятельности швов ушитых перфоративных отверстий язв желудка, 12 п.к., наряду с вышеуказанными общими и местными причинами, явились технические ошибки, неправильный выбор первичной операции, при наличии стеноза пилородуоденального канала, перфорации каллезной, пенетрирующей язвы, сочетании перфорации с кровотечением.

Несмотря на множество проводимых исследований по диагностике ранних послеоперационных осложнений у больных язвенной болезнью желудка и 12 п.к., большое количество ошибок и неудовлетворительных исходов хирургического лечения вызывают обоснованную тревогу. Основной причиной этому, на наш взгляд, является отсутствие оптимального диагностического алгоритма, который позволил бы в короткие сроки при стертой клинической картине на основании комплекса инструментальных методов исследования выявить характер осложнения и определить показания к выполнению релапаротомии или проведению консервативной терапии.

В результате сравнительного анализа клинической картины больных с ранними послеоперационными осложнениями нами выделен синдром неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода, проявляющийся в неадекватности болевого синдрома, прогрессировании интоксикации и пареза желудочно-кишечного тракта, что является основанием к проведению экстренных диагностических мероприятий [7]. Данный синдром практически постоянно встречается у пациентов с несостоятельностью швов, и выраженность его клинических манифестаций во многом определяется формой осложнения. Выделяют 2 формы клинического течения несостоятельности кишечных швов: острую и стертую. При большом дефекте швов и быстром поступлении кишечного содержимого возникает яркая картина перитонита [9]. Это наблюдается, как правило, на 2-5 сутки после первой операции. Раз-

витие несостоятельности швов возможно и в более поздние сроки – до 2 недель [5]. При возникновении «поздней» несостоятельности швов, особенно при небольшом дефекте в области шва, клиника носит стертый характер. Возможно формирование внутрибрюшного инфильтрата, который регрессирует на фоне консервативной терапии [12].

Согласно разработанной нами классификации, несостоятельность швов культи 12 п.к. и гастроэнтероанастомозов подразделяем на три формы: инфильтративная, первично-свищевая и перитонеальная [8].

Инфильтративная форма проявляется образованием инфильтрата с дальнейшим его рассасыванием или абсцедированием.

Первично-свищевая форма несостоятельности характеризуется выделением по дренажам желудочно-кишечного содержимого, отсутствием проявлений перитонита. Проводится интенсивная терапия с тщательным контролем дебита отделяемого по дренажам. В случаях выделения содержимого более 1,5 л в сутки больной после интенсивной терапии подлежит релапаротомии.

Перитонеальная форма несостоятельности швов является наиболее частой причиной развития послеоперационного перитонита и летальных исходов. При перитонеальной форме содержимое желудочно-кишечного тракта свободно распространяется во все отделы брюшной полости, вызывая при этом картину распространенного перитонита, что обуславливает необходимость выполнения экстренного оперативного вмешательства.

Проявления клинической картины несостоятельности швов культи 12 п.к. наблюдали в сроки от 2 до 11 суток после операции. У 3 пациентов – на 3-и сутки, у 10 – на 4-8-е сутки, у 4 – на 10-11-е сутки. У 9 больных с первых суток после операции появился синдром неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода, характеризующийся слабостью, тошнотой, срыгиванием застойного желудочного содержимого, тахикардией, гипертермией, разлитой болезненностью в эпигастрии, правом подреберье. У 2 больных с инфильтративной формой несостоятельности культи 12 п.к. на 7-9 сутки в правом подреберье сформировался инфильтрат. Оба пациента были прооперированы на 8-е сутки в связи с формированием подпеченочного абсцесса, одному из них произведено дренирование подпеченочного абсцесса под ультразвуковым наведением. У 3-х пациентов развилась первично-свищевая форма несостоятельности культи 12 п.к. Свищ сформировался на 4-5-е сутки и проявлялся истечением дуоденального содержимого по дренажам. Учитывая отсутствие картины распространенного перитонита, всем проводили консервативную терапию. Один пациент был повторно оперирован ввиду больших потерь по дренажам.

У 12 больных имела место перитонеальная форма несостоятельности культи 12 п.к., которая развилась на 5-7 сутки после первой операции. Диагностический алгоритм при несостоятельности культи 12 п.к. включает выявление проявлений синдрома

неблагополучного течения раннего послеоперационного периода; ультразвуковое исследование брюшной полости с визуализацией свободной жидкости, пареза ЖКТ. Под ультразвуковым наведением целесообразно выполнение пункции и дренирования жидкостного образования с последующим бактериологическим исследованием экссудата и определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Производится обзорная рентгенография брюшной полости, компьютерная томография с контрастированием; при сомнениях в постановке диагноза и принятия окончательного решения о дальнейшей лечебной тактике выполняется видеолaparоскопия.

Клиническая картина несостоятельности анастомозов у больных, оперированных в нашей клинике и переведенных из других лечебных учреждений, развивалась на 3-11 сутки после операции (рис. 1).

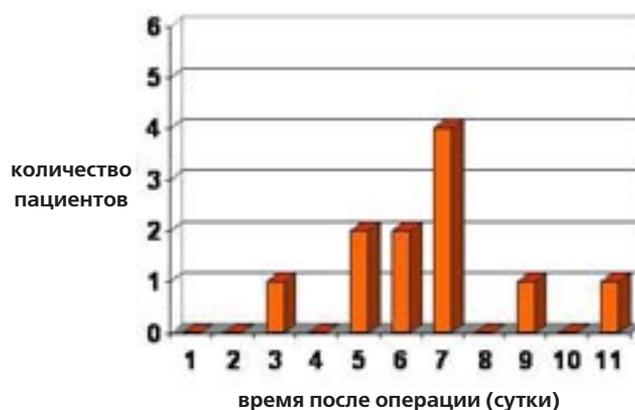
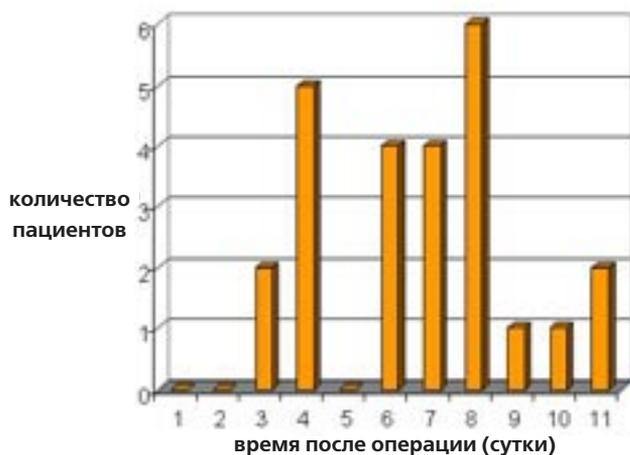


Рис. 1. Сроки развития несостоятельности швов

Проявления несостоятельности гастродуоденоэнтероанастомозов характеризуются своим многообразием, а порою стертой перитонеальных симптомов. Это напрямую зависит от формы и степени несостоятельности швов анастомоза, анатомической ситуации, сложившейся к моменту развития его несостоятельности, уровня расположения анастомоза, вида операции и распространенности воспалительного процесса. Как правило, первым проявлением несостоятельности гастродуоденоанастомоза являются боли в эпигастрии, правом подреберье. Боли в левом подреберье и левых отделах живота более характерны для несостоятельности гастроэнтероанастомоза. При анализе клинических проявлений только у 2 пациентов течение послеоперационного периода не вызывало беспокойства. У 9 больных с первых суток после операции наблюдались клинические проявления синдрома неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода: слабость, чувство тяжести и боли в эпигастрии, усиливающиеся при повороте тела, икота, тошнота, отрыжка, срыгивание застойным желудочным содержимым, повышение температуры тела. Незамедлительно выполнялся диагностический алгоритм, включающий оценку клинико-объективных и лабораторных данных, результатов рентгеноскопии и рентгенографии же-

лудка с водорастворимым контрастом, ультразвукового сканирования органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопии, по показаниям видеолапароскопии. Если при динамическом наблюдении нарастали проявления неблагоприятного течения послеоперационного периода - выполнялась релапаротомия.

У пациентов второй группы клинические проявления несостоятельности швов ушитого перфоративного отверстия язвы желудка или 12 п.к. развились также на 3 -11 сутки после операции (рис. 2).



**Рис. 2. Сроки наступления клинических проявлений при несостоятельности ушитого перфоративного отверстия язвы желудка, 12 п.к.**

У 7 больных диагноз несостоятельности установлен на основании клинической картины внезапно развившегося распространенного перитонита. У 18 пациентов клиническая картина с первых суток после операции характеризовалась проявлениями синдрома неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода.

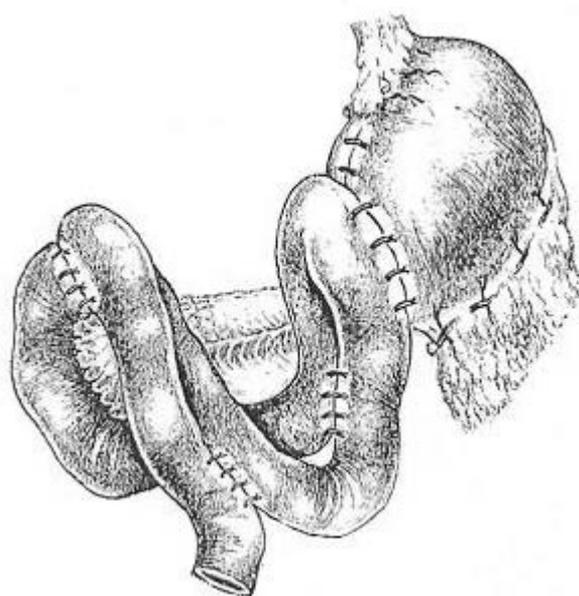
Диагностический алгоритм при несостоятельности швов ушитого перфоративного отверстия язвы желудка или 12 п.к. аналогичный, как и у пациентов первой группы.

Тактика лечения больных с несостоятельностью швов 12 п.к. определялась ее формой. У больных с инфильтративной формой несостоятельности швов культи 12 п.к. проводили консервативную терапию, заключающуюся в декомпрессии культи 12 п.к. через зонд, установленный при эндоскопии; антибактериальная терапия; коррекция водно-электролитного баланса; введение белковых препаратов, ингибиторов протеаз. При первично-свищевой форме, помимо вышеперечисленного, проводится активная аспирация дуоденального содержимого по дренажам из брюшной полости и его возврат через назоинтестинальный зонд, энтеральное питание, защита кожных покровов в области свища, многослойным нанесением медицинского клея, цинковой мази или пасты, облучение инфракрасным лазерным излучением.

Перитонеальная форма несостоятельности швов культи 12 п.к. является абсолютным показанием к

экстренному оперативному вмешательству. Целью операции является устранение поступления дуоденального содержимого, декомпрессия 12 п.к., санация и дренирование брюшной полости, отграничение свободной брюшной полости от возможного попадания кишечного содержимого. У 5 пациентов во время операции удалось выделить культю 12 п.к. из инфильтрата и выполнить ушивание дефекта культи и её дренирование трансназальным зондом. У 3 пациентов после резекции желудка по Брауну при плотном инфильтрате в подпеченочном пространстве, небольших размерах дефекта в культе с малым количеством дуоденального отделяемого ограничили дренированием области культи пассивными и активными дренажами, подведением отграничивающих перчаточных дренажей.

Считаем важным условием при ушивании дефекта культи 12 п.к. дополнительной её мобилизации с пересечением связки Клермона, фиксирующей нижнегоризонтальную часть 12 п.к., что позволяет снять натяжение по линии сшиваемых тканей при сохранении адекватного кровоснабжения. Обязательным является проведение назоинтестинального зонда в отводящую петлю с целью нутритивной поддержки. У одного пациента с первично-свищевой формой несостоятельности швов культи 12 п.к. с отделяемым по дренажам более 1,5 л и у 4 пациентов с перитонеальной формой несостоятельности, со значительными размерами дефекта и невозможностью обеспечить герметичность формировали дуоденоюноанастомоз с межкишечным соустьем по разработанной в клинике методике (патент №2184493, 2002г.).

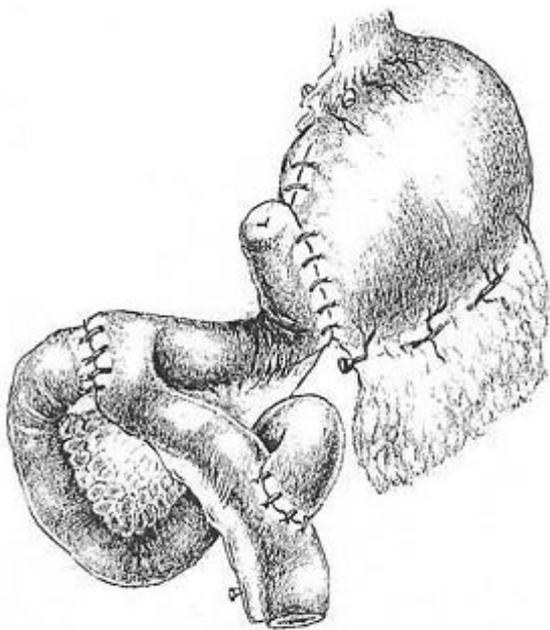


**Рис. 3. Дуоденоюноанастомоз с межкишечным соустьем**

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная терапия, направленная на купирование синдрома полиорганной недостаточности,

поддержание энергетического баланса, коррекцию белкового и водно-электролитного обмена, устранение анемии, подавление внешней секреторной функции поджелудочной железы, антибактериальная терапия. 6 больным в послеоперационном периоде потребовались плановые санации брюшной полости в сочетании с УФЛ-облучением брюшины (у 2 санация проведена 3 раза, у 2 – 2 раза и у 2 – 1 раз). В 3-х случаях у пациентов с перитонеальной формой несостоятельности культи 12 п.к. наступил летальный исход в связи с прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности.

Выбор метода лечения больных с несостоятельностью желудочно-кишечного анастомоза прежде всего зависел от наличия или отсутствия явлений перитонита. Во всех 11 наблюдениях развилась перитонеальная форма несостоятельности. Размеры несостоятельности анастомозов варьировали от 0,3 см до тотальной. Чаще всего наблюдалась несостоятельность передней и передневерхней части анастомоза. В 4-х случаях несостоятельности гастроэнтероанастомоза проводили ушивание дефекта с укреплением линии швов прядью сальника (2 пациента), а также с использованием раневого покрытия «ТахоКомб». При несостоятельности швов гастродуоденоанастомоза во всех случаях провели разобщение анастомоза с последующим переводом его в Бильрот-2 в связи с большим дефектом в соустье. Всем пациентам была выполнена реконструктивная операция по разработанной нами методике, суть которой заключается в формировании гастроэнтероанастомоза на длинной петле по Ру с дуоденоюноанастомозом «конец в бок», что представлено на рис. 4 (патент № 2325853, 2008г.).



**Рис. 4. Способ оперативного лечения при несостоятельности швов гастродуоденоанастомоза**

Обязательным условием является проведение в ходе операции назоинтестинального зонда в отводящую петлю с целью энтерального питания. 5 паци-

ентов в послеоперационном периоде подверглись повторным санациям брюшной полости, которые дополнялись УФЛ-облучением брюшной полости. Летальных исходов – 4 (1 – при несостоятельности гастроэнтероанастомоза, 3 – при несостоятельности гастродуоденоанастомоза); причиной явилось прогрессирование перитонита и развитие синдрома полиорганной недостаточности.

При анализе причин несостоятельности швов ушитого прободного отверстия установлено, что основной причиной развития осложнения в большинстве наблюдений были ошибки, допущенные при выборе метода первичной операции, неполноценные санация и дренирование брюшной полости, неадекватные меры по профилактике и лечению пареза желудочно-кишечного тракта. Так, у 14 больных при релапаротомии было установлено наличие пилородуоденального стеноза, у 7 больных – перфорация каллезной и пенетрирующей язвы, что изначально предполагало выполнение первичной резекции желудка. У 4 пациентов не была проведена декомпрессия желудка и 12 п.к.

Исходя из установленных во время релапаротомии причин несостоятельности швов, в 13 наблюдениях произведена резекция 2/3 желудка. У 3 больных в связи с наличием большой каллезной язвы залуковичного отдела 12 п.к., невозможностью формирования прямого гастродуоденоанастомоза, трудностями ушивания культи 12 п.к. была выполнена резекция желудка по разработанной нами методике (рис.4).

В 5 наблюдениях повторное ушивание перфоративного отверстия сочеталось с двухсторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомией, гастроэнтеростомией по Вельфлеру-Брауну. У 4 больных вновь произведено ушивание перфоративного отверстия и его укрытие раневым покрытием «ТахоКомб», декомпрессия желудка и 12 п.к. Во всех наблюдениях операция включала тщательную санацию и адекватное дренирование брюшной полости. Таким образом, основными причинами, приводящими к несостоятельности швов ушитого перфоративного отверстия, являются ошибки, допускаемые хирургами при определении метода первичной операции. Проведенный анализ показывает, что при перфорации осложненных язв желудка, 12 п.к. методом выбора являются первичная резекция желудка, ушивание перфоративного отверстия с двухсторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомией, гастроэнтеростомией. Ушивание перфоративного отверстия, иссечение прободной язвы с последующей пилоропластикой и ваготомией показаны при перфорации простых язв желудка и 12 п.к.

У больных с несостоятельностью швов ушитого прободного отверстия больших каллезных, стенозирующих и пенетрирующих язвах показана резекция желудка. При технических проблемах формирования желудочно-кишечного анастомоза или культи 12 п.к. возможно выполнение резекции желудка с дуоденоюноанастомозом по разработанной нами методике. Повторное ушивание прободного отверстия в сочетании с двухсторонней поддиафраг-

мальной стволовой ваготомией, гастроэнтеростомией у больных с осложненной язвенной болезнью показано в случаях наличия тяжелого распространенного перитонита, высокого риска выполнения радикальной операции. Ушивание прободного отверстия при релапаротомии без иссечения язвы и дренирующих операций выполняется у больных без признаков пилородуоденального стеноза.

### Выводы

1. Вероятность развития несостоятельности швов ЖКТ после операций у больных с осложненной язвенной болезнью желудка и 12 п.к. постоянно сохраняется, несмотря на применение всего арсенала профилактических мероприятий на всех этапах лечения. Необходимо осторожное отношение хирурга к малейшим признакам, свидетельствующим о неблагоприятном течении раннего послеоперационного периода.

2. Диагностический комплекс обследования при неблагоприятном течении раннего послеоперационного периода включает оценку клинико-объективных и лабораторных данных, ультразвуковое сканирование брюшной полости; по показаниям - ЭФГДС, рентгеноконтрастное исследование ЖКТ, КТ, видеолaparоскопию.

3. Ведение больных с инфильтративной и первично-свищевой формами несостоятельности швов чаще консервативное; перитонеальная форма несостоятельности является абсолютным показанием к экстренной релапаротомии.

4. При невозможности ушивания культи 12 п.к. или дефекта гастродуоденоанастомоза показаны реконструктивные операции, заключающиеся в первом случае в формировании дуоденоюноанастомоза на длинной петле, во втором - перевод Б-I в Б-II по Ру также с наложением дуоденоюноанастомоза.

5. При несостоятельности ушитого прободного отверстия у больных с большими каллезными, стенозирующими и пенетрирующими язвами показана резекция желудка. При технических проблемах формирования культи 12 п.к. возможно выполнение резекции желудка по разработанным нами методикам.

6. Повторное ушивание прободного отверстия в сочетании с 2-х сторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомией, гастроэнтеростомией показано в случаях наличия распространенного перитонита, высокого риска выполнения радикальной операции.

7. Повторное ушивание прободного отверстия без иссечения язвы и дренирующих операций выполняется у больных без признаков пилородуоденального стеноза.

### Список литературы

1. Асадов С.А., Салехов Я.С., Алиев Э.Э. Формирование дуоденальной культи при резекции желудка по поводу трудных язв двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2004. – № 2. - С. 78-81.

2. Власов А.П. Комплексная профилактика несостоятельности швов культи двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2006. – № 11. - С. 24-28.

3. Григорян Р.А. Релапаротомия в хирургии желудка и двенадцатиперстной кишки. - М.: Мед. информ. аг-во, 2005. – 400 с.

4. Гулов М.К. Профилактика несостоятельности швов культи 12 п.к. после резекции желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – М.: Анахарсис, 2005. – № 2. - С. 56-58.

5. Дарвин В.В., Воевода Е.П., Рабин И.Р. и др. Послеоперационные осложнения при резекции желудка по поводу язвенной болезни // Лучевая и клиническая диагностика послеоперационных осложнений. – Караганда, 1993. - С. 53-55.

6. Коновалов С.В., Синеченко Г.И., Виноградов И.А. и др. Особенности клинической картины и диагностики несостоятельности швов гастродуоденального анастомоза и культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка // Клинические и экспериментальные исследования. – 2007. – № 1. - С. 128-130.

7. Красильников Д.М., Хайруллин И.И., Фаррахов А.З. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. - Казань: Медицина. – 2005. – 75 с.

8. Красильников Д.М., Федоров В.В., Хайруллин И.И. Хирургическое лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: уч. пособие. – Казань. – 1998. – 34 с.

9. Милонов О.Б. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии: руководство для врачей. - М.: Медицина, 1990. – 186 с.

10. Никитин Н.А. Недостаточность швов дуоденальной культи в urgentной хирургии язвенной болезни. - Киров: Вятка, 2002. – 215 с.

11. Синеченко Г.И., Долгопрудов М.И., Михайлов А.П. и др. Способ укрытия «трудной» культи двенадцатиперстной кишки при резекции желудка // Хирургия. – 2005. – № 11. - С. 37-41.

12. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит. - М.: Два Мира Прин, 2000. – 224 с.

13. Budizin N., Budizin E., Golubovic A. Early complications following total gastrectomy // J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 77. – №1. - P. 35-41.



ИРЕССА®  
гефитиниб

КЛЮЧЕВОЕ  
РЕШЕНИЕ

- Единственный ингибитор тирозинкиназы, одобренный в РФ для применения в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с наличием активирующих мутаций гена EGFR<sup>1,2</sup>
- Эффективная тактика лечения во второй линии терапии НМРЛ в случае рефрактерности к режимам химиотерапии, содержащим производные платины<sup>1,3</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иресса®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. Регистрационное удостоверение: ПН№ 016075/01-240811. 2. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., et al N Engl J Med 2009;361:947-57. 3. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M.A., Gervais R, Douillard J-Y et al. Lancet 2008; 372: 1809 - 1818.  
У препарата имеются противопоказания. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции по его применению. Иресса® (IRESSA®) является зарегистрированной торговой маркой компании АстраЗенека.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3 стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

АстраЗенека  
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки - в клиническую практику

На правах рекламы

IRE 300-11-11

**АстраЗенека**

**ОНКОЛОГИЯ**



**прогресс науки -  
в клиническую  
практику**

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь  
в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»:  
125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1.  
Тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

## АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПЕРВЫХ 100 ОПЕРАЦИЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО БАНДАЖИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА

**М.Е. Марголин, Е.И. Марголина**

ООО «Балтийский Центр исследования и лечения ожирения», г. Рига, Латвия

**Марголин Максим Евсеевич**, директор ООО «Балтийский Центр исследования и лечения ожирения», врач-хирург,

**Марголина Елена Ивановна**, врач-хирург,  
LV-1003, Латвия, г. Рига, ул. Гребеньщикова, 1, каб. 242,  
тел. 8-10 (371) 292-54-794,  
e-mail: margolin@mits.lv

Статья посвящена анализу собственного материала по выполнению лапароскопического бандажирования желудка с целью лечения морбидного ожирения. Авторами разбираются наиболее часто встречающиеся трудности при выполнении вмешательства и возникающие в послеоперационном периоде, связанные с ними расстройства и осложнения. На основании накопленного опыта обоснован тезис о необходимости технического обеспечения операции и тщательной подготовки как со стороны медицинского персонала, так и пациента.

**Ключевые слова:** лапароскопическое бандажирование желудка, осложнения, оперативное лечение.

## ANALYSIS OF OWN ERRORS OF THE FIRST 100 LAPAROSCOPIC GASTRIC BANDING

**M.E. Margolin, E.I. Margolina**

Baltic Centre for Obesity Research and Treatment, Riga, Latvia

Article is devoted to the analysis of own material on performance of laparoscopic gastric banding for the purpose of treatment of morbidly obesity. Authors considered most often meeting difficulties performing the operation and frustration arising in the postoperative period and complications. On the basis of the saved-up experience the thesis about need of technical ensuring operation and thorough preparation of the medical personnel and the patient is given.

**The key words:** laparoscopic gastric banding, complications, surgical treatment.

### Введение

Резкий взрывной рост числа людей, страдающих ожирением, в последние десятилетия приобрел масштабы эпидемии [8,11]. Морбидное ожирение, характеризующееся индексом массы тела (ИМТ), превышающим  $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ , часто сопровождается различными сопутствующими заболеваниями и требует значительных расходов для длительного многолетнего лечения [1,3]. Альтернативой консервативного лечения выступает бариатрическая хирургия, предлагающая различные виды хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), имеющего своей целью сократить пациентом потребление излишних калорий с пищей, приводящее к ожирению. Типы бариатрических операций можно разделить на две группы: вмешательства, ограничивающие потребление рестриктивного типа (бандажирование желудка, гастрэктомия по малой кривизне, вертикальная гас-

тропластика с бандажированием, гастропликация) и операции, имеющие своей целью создание ятрогенной малабсорбции (операция Скопинаро, Фоби-Капеллы, илеоцеаноанастомозы и некоторые другие). Гастрошунтирование, широко распространенное в США и все более популярное в Западной Европе, можно рассматривать как синтез этих обоих направлений. Однако лапароскопическое бандажирование желудка является более распространенной операцией в европейских странах и достаточно широко применяемой в РФ и странах СНГ и Прибалтики [2,9,10].

Все большее количество хирургов начинают практиковать лапароскопическое бандажирование желудка и достаточно часто, особенно в начале своей деятельности, сталкиваются с различными осложнениями, возникающими как в ходе выполнения самого вмешательства, так и в послеоперационный период. Часто эти осложнения являются следствием

собственных ошибок различного характера [5,12]. Целью данной работы является анализ ошибок, совершенных при выполнении первых 100 операций лапароскопического бандажирования желудка.

### **Материалы и методы**

В 2002-2009 годах выполнено 102 лапароскопических бандажирования желудка.

Использовались бандажи Lap-Band, SAGB (Jonhson-Jonhson) и Mini Mizer Extra. Клинический эффект не зависит от выбираемого типа бандажа [13]. Средний ИМТ перед операцией 43,0 кг\м<sup>2</sup> – 56% пациентов имели сопутствующий метаболический синдром. 12 % пациентов выполнена симультанная лапароскопическая холецистэктомия. ПЛВ через два года после операции составил 52,1%.

### **Результаты и обсуждение**

#### **1. Ошибки, связанные с установкой бандажа**

При дооперационном обследовании пациентов очень важное техническое значение, наряду со стандартными исследованиями, имеет ультразвуковое исследование печени.

Практически у всех пациентов с морбидным ожирением при УС определяется жировой гепатоз печени, характеризующийся изменением плотности органа и увеличением ее размеров. Однако очень важно знать точные размеры печени, особенно ее левой доли, поскольку гипертрофия печени за счет левой доли, прикрывающей кардиальную часть желудка, вокруг верхней части которой и создается туннель для установки бандажа, может вызывать большие технические сложности и даже невозможность выполнения лапароскопического вмешательства. Большая левая доля печени занимает собой все пространство и лишает обзора и доступа инструментов к операционному полю. В нашей практике было 3 случая конвертации вмешательства.

Профилактика: отдельные авторы рекомендуют жесткую двух-трехнедельную диету непосредственно перед операцией (до 800-1000 килокалорий в день), добиваясь уменьшения объема печени при этом на 25-30%. Мы практиковали в качестве первого этапа лечения у 4 пациентов установку внутрижелудочного баллона (ВВ) со сроком экспозиции 6 месяцев и спустя 5-7 дней после извлечения его производили успешное лапароскопическое бандажирование. Иногда для обеспечения большей подвижности левой доли печени можно рассечь левую треугольную связку печени.

Мы практикуем т.н. «4-х троакарное бандажирование», используя 3 10-мм и 1 15-мм троакары. Важным обстоятельством представляется расположение троакаров: 10-мм троакар, размещенный в правой мезогастральной области, должен располагаться на 2-4 см ниже 15-мм, установленного с левой стороны, поскольку печеночная связка может быть достаточно протяженной для того, чтобы представить собой значительное анатомическое препятствие для проведения инструментов к кардии.

Определяющим моментом в профилактике наиболее часто встречающегося осложнения лапароско-

пического бандажирования желудка – соскальзывания бандажа – является его адекватная фиксация отдельными серозно-мышечными швами с использованием нерассасывающегося шовного материала. Мы применяем шелк 2\0.1. Шов, создающий муфту над бандажом, должен накладываться по большой кривизне желудка максимально близко к его задней стенке. Дно желудка может также подшиваться 1 швом (лигатура Фриденберга) к левой ножке диафрагмы [6]. Таким образом, исключается заднее соскальзывание кольца. Дополнительными 1-2 швами формируется муфта по передней стенке желудка, предотвращающая переднее соскальзывание бандажа. Из-за недостаточной фиксации бандажа, связанной с недостатком опыта в первой серии вмешательств и анатомическими особенностями, вытекающими из вышеупомянутой гипертрофии печени по ее левой доле, соскальзывание кольца в первые сутки после операции наблюдалось в 4% случаев (все соскальзывания бандажа по задней стенке).

Клинические проявления этого осложнения: рвота выпитой жидкостью и тяжесть за грудиной, которая может сопровождаться распирающими болями умеренной интенсивности. Соскальзывание бандажа дает убедительную однозначную рентгенологическую картину, поэтому все пациенты при выписке проходят контрастную рентгеноскопию пищевода и желудка.

2 случая соскальзывания бандажа в поздний (6 и 14 месяцев после операции) послеоперационный период были связаны с нарушением пищевого поведения и злоупотреблением алкоголя с сопутствующей рвотой. В 1 случае выполнена репозиция бандажа, в другом - его удаление.

#### **2. Ошибки, связанные с управлением бандажа**

В случае чрезмерного заполнения жидкостью резервуара бандажа развивается нарушение проходимости пищи через него с дальнейшим расширением верхнего желудочка - осложнение, именуемое в мировой литературе «*ouch dilatation*», наблюдавшееся нами у 7% пациентов. Клинически проявляется рвотой, часто неизменной недавно съеденной пищей, срыгиванием, гиперсаливацией, в острых случаях - невозможностью проглотить даже глоток воды, резкой потерей веса, сопровождающейся проявлениями обезвоживания различной степени тяжести. Это состояние образно охарактеризовала одна пациентка: «Так хорошо, доктор! За три дня я потеряла пять килограммов веса. Только проглотить ничего не могу, иногда перед глазами темно, обмороки бывают и слюна сильно отделяется.»

Рентгенологически характерно расширение верхнего желудочка при полном непрохождении контраста вниз за линию бандажа. Важным отличием от соскальзывания кольца является сохранение правильного анатомического положения бандажа – угла его наклона к вертикальной оси тела, который остается неизменным. Лечение заключается в немедленном полном опорожнении резервуара бандажа, назначении h-2 блокаторов, жидкой диеты. Иногда на 2-3 суток можно установить назогастр-

ральный зонд с проведением его дистального конца через просвет бандажа для разгрузки и питания. Все пациенты успешно излечились консервативно, однако при сохраняющейся рвоте показано повторное вмешательство, заключающееся в репозиции бандажа, либо конверсии в гастрощунтирование или косую резекцию желудка по малой кривизне.

### 3. Ошибки, связанные с установкой порта

Очень важным представляется тщательная фиксация порта к апоневрозу прямых мышц живота, поскольку следствием недостаточной фиксации является обязательный разворот порта по отношению к плоскости передней брюшной стенки, что существенно затрудняет введение жидкости при зауживании бандажа. Фиксация порта должна производиться нерассасывающимся шовным материалом с обязательной визуализацией апоневроза. Из нашей практики наиболее технологичной представляется система Velocity с фиксацией порта за апоневроз крючками, хотя у 6 пациентов, у которых применялись бандажи «Swedish band» с подобной системой сохранялась длительная, в течение 3-4 недель после операции, болезненность в области порта. В одном случае мы наблюдали рассоединение порта из-за перелома трубки коннектора, что потребовало полной его замены.

### 4. Ошибки, приводящие к неэффективности операции

Бандажирование желудка - это, по сути, операция на здоровом органе, целью которой является стабильное и максимально сохраняющееся во времени снижение веса пациента, в идеале приводящее его к норме. Общеизвестным критерием эффективности бариатрического вмешательства является потеря половины лишнего веса пациента в течение первого года после операции. Однако любая бариатрическая операция, в том числе и бандажирование желудка, не является «просто операцией», и бариатрический пациент не выступает только как объект для демонстрации умения и таланта хирурга. По нашему мнению, он является едва ли не равноправным субъектом длительного процесса потери веса, в котором сама операция является только одним, пусть и важнейшим этапом.

Ожирение, являясь сложным, комплексным и мультифакториальным заболеванием, не ограничивается только изменениями и нарушениями в деятельности эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Этот патологический процесс не может не затрагивать психической сферы пациента, его личности. Как само ожирение, так и бариатрическое хирургическое вмешательство, его ближайшие и отдаленные результаты, сама эффективность процедуры во многом зависят от психологического состояния пациента [4,6,7]

В этой связи нам представляется принципиально важным дооперационный отбор пациентов с обязательным учетом их психо-эмоционального статуса [5].

Перед операцией все пациенты прошли рутинное психологическое обследование – тест Leonhard-Smishek, Liri, Lusher, MMPI. Каждый пациент получил

заключение психолога, и с каждым из них проводились длительные собеседования с участием как оперирующего хирурга, так и психолога. Пациенты направлялись на консультацию к психологу и в послеоперационный период, если при неоднократных зауживаниях бандажа не наблюдалось выраженного эффекта потери веса.

### Заключение

Лапароскопическое бандажирование желудка является безопасной, широко распространенной и сравнительно эффективной бариатрической операцией [13], которая, несмотря на относительную техническую простоту исполнения, предъявляет повышенные требования как к оперирующему хирургу, так и ко всей мультидисциплинарной команде врачей, пользующейся пациентами, страдающими ожирением. Тщательная подготовка пациента к операции, полноценное техническое обеспечение операционного блока, квалифицированный обученный операционный персонал и обязательное длительное послеоперационное наблюдение пациента позволят как избежать ошибок и опасностей в ходе самой операции, так и добиться хорошего результата – максимального приближения веса пациента к физиологической норме.

### Список литературы

1. Boschi S. et al. Avoiding complications after laparoscopic esophago-gastric banding: experience with 400 consecutive patients // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1166-1170.
2. Buchwald H., Williams S.E. Bariatric surgery worldwide 2003 // *Obes. Surg.* - 2004. – Vol. 14. – P. 1157-1164.
3. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1097-1105.
4. Duval K. et al. Health-related quality of life in morbid obesity // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 574-579.
5. Fabricatore A. et al. How do mental health professionals evaluate candidates for bariatric surgery? Survey results // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 567-573.
6. Hrabosky J.I. et al. A prospective study of body dissatisfaction and concerns in extremely obese gastric bypass patients: 6- and 12-month postoperative outcomes // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1615-1621.
7. Kinzl J.F. et al. Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1609-1614.
8. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 635-643.
9. Lanthaler M., Mittermair R., Erne B. et al. Laparoscopic gastric re-banding versus laparoscopic gastric bypass as a rescue operation for patients with pouch dilatation // *Obes. Surg.* – 2006. – Vol. 16. – P. 484-487.
10. Launay-Savary M.V. et al. Band and port-related morbidity after bariatric surgery: an underestimated problem // *Obes. Surg.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1406-1410.

11. Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 1195-2000.

12. Naef M. et al. Outcome and complications after laparoscopic swedish adjustable gastric banding: 5-

year results of a prospective clinical trial // Obes. Surg. – 2007. – Vol. 17. – P. 195-201.

13. Suter M. et al. Lapband versus SAGB for morbid obesity. Long-term results of a prospective randomized trial // 16 th. World Congress of IFSO. – Hamburg, 2011.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАКА ВУЛЬВЫ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Г.А. Неродо, Е.М. Непомнящая, Е.А. Неродо**

ФГБУ Ростовский Научно-исследовательский онкологический институт

**Неродо Галина Андреевна**, главный научный сотрудник Ростовского Научно-исследовательского онкологического института, член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор,  
**Непомнящая Евгения Марковна**, руководитель патологоанатомического отделения, д-р мед. наук, профессор,  
**Неродо Екатерина Алексеевна**, клинический ординатор Ростовского Научно-исследовательского онкологического института,  
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,  
тел. 8 (928) 163-46-87,  
e-mail: rnoi@list.ru, nerodok@bk.ru

Изучена частота рака вульвы у больных репродуктивного возраста (до 50 лет) и особенности клинического течения данного заболевания. За последние 30 лет в отделении гинекологии РНИОИ подверглись лечению 839 больных раком вульвы в возрасте от 20 до 90 лет. Группа больных репродуктивного возраста от 20 до 50 лет включала в себя 64 пациентки (7,6%). Рак вульвы у больных репродуктивного возраста выявлялся в ранних стадиях в большем количестве, чем у пожилых больных. Неуродистрофические процессы на вульве отмечены у молодых больных значительно реже. У больных до 40 лет почти у 80% отмечены признаки вируса папилломы человека, в группе от 41 до 50 лет - только у 50%, а среди больных старшего возраста инфицированность вирусом папилломы наблюдалась только в единичных случаях - 0,48%. Молодым больным при строгом индивидуальном подходе возможно выполнение органосохраняющих операций. Лечение больных раком вульвы, особенно с распространенным злокачественным процессом, желательно проводить комплексное, с использованием неоадьювантной и многокурсовой адьювантной химиотерапии. Рецидивы заболевания у больных репродуктивного возраста возникают несколько реже, чем у пожилых. Для лечения рецидивов заболевания с целью повышения операбельности целесообразно проводить химиотерапию.

**Ключевые слова:** рак вульвы, молодой возраст, клиническое течение.

## CLINICAL COURSE OF VULVAR CANCER IN REPRODUCTIVE PATIENTS

**G.A. Nerodo, E.M. Nepomnyashaya, E.A. Nerodo**

Rostov Research Oncological Institute

Incidence of vulvar cancer in reproductive patients and peculiarities of clinical course of the disease have been studied. 839 vulvar cancer patients aged 20-90 years have been treated at Gynecology Department of Rostov Research Oncological Institute within the latest

30 years. The reproductive group (20-50 years of age) included 64 patients (7,6%). Early stages of vulvar cancer in the reproductive group were diagnosed more often than in elderly patients. Neurodystrophic changes of vulvar in young patients were much rarely observed in comparison with elderly patients. Almost 80% of patients under 40 years of age had human papilloma virus; in the group of 41-50 years of age – 50%; whereas in the elderly group contamination with human papilloma virus was observed only in single cases – 0,48%. Organ-sparing operations performed by strict individual approach are possible in the group of young patients. Vulvar cancer, in particular with advanced malignant process, requires complex treatment including neoadjuvant and multi-course adjuvant chemotherapy. Recurrent disease in reproductive patients is observed less frequent than in elderly patients. Chemotherapy is appropriate in cases of recurrent disease in order to improve operability.

**The key words:** vulvar cancer, young age, clinical course.

### **Введение**

Рак вульвы в структуре онкогинекологической патологии занимает стабильно 4-е место после рака тела матки, шейки матки и яичников, но его удельный вес среди злокачественных опухолей гениталий за последние годы увеличивается. Большинство больных с инвазивным раком вульвы - это люди пожилого и старческого возраста. В связи с ростом долгожителей рак вульвы представляет собой не только гинекологическую, но и геронтологическую проблему. За последнее десятилетие отмечено увеличение удельного веса пациенток среднего и молодого возраста [3,5,6,9,10].

Основными патогенетическими факторами возникновения рака вульвы считаются метаболические и нейродистрофические изменения (крауроз и лейкоплакия), свойственные женщинам пожилого возраста, а также иммунодепрессия, способная создать необходимые предпосылки для возникновения рака. Наряду с увеличением доли больных репродуктивного возраста, не имеющих в анамнезе атрофических изменений вульвы, метаболических нарушений, а также хронических инфекций, способных вызвать иммунодепрессию, учитывая возможную связь патогенеза возникновения рака шейки матки, был выделен патогенетический вариант, основанный на инфицированности молодых женщин вирусом папилломы человека. Российскими учеными были обозначены 2 патогенетических варианта возникновения рака вульвы в современной популяции [2,8].

Первый вариант – HPV-позитивный (кондиломатозный вариант), выявляется у молодых женщин. Как правило, это опухоли с мультифокальным ростом, характеризуются малым содержанием кератина.

Второй вариант – HPV-негативный (кератозный). Встречается у женщин пожилого возраста. Опухоли ассоциированы с нейродистрофическими процессами или хронической инфекцией, но не папилломавирусной. Малосимптомное течение болезни, поздняя обращаемость, наличие некомпенсированных сопутствующих заболеваний, особенность анатомо-топографического строения, обуславливающая агрессивность течения рака вульвы с выраженной склонностью к быстрому росту, раннему метастазированию и рецидивированию приводят к неудовлетворительным результатам лечения [1,2,4,7,8].

### **Цель исследования**

Изучение частоты рака вульвы у больных репродуктивного возраста (до 50 лет) и клинического течения заболевания.

### **Материалы и методы**

За последние 30 лет в отделении гинекологии РНИОИ подверглось лечению 839 больных раком вульвы. Следует отметить, что удельный вес больных раком вульвы среди злокачественных опухолей гениталий увеличился с 4,13% в 1995 году до 10,8% в 2010 году. Больные раком вульвы были в возрасте от 20 до 90 лет. Группа больных репродуктивного возраста от 20 до 50 лет включала в себя 64 пациентки (7,6%), остальные 92,4% были старше 50 лет. Среди старших больных от 50 до 90 лет самыми большими по численности были группы 61-70 лет - 38% и 71-80 лет - 34%. Следует отметить, что за последнее десятилетие наряду с увеличением удельного веса больных раком вульвы среди онкогинекологической патологии увеличилось и количество больных молодого возраста. Среди больных раком вульвы репродуктивного возраста в I стадии было 18,75%, во II - 51,56%, в III-23,43%, в IV - 6,25%. Все больные подверглись различным видам комплексного лечения.

### **Результаты и обсуждение**

Из всего количества наблюдаемых больных всех возрастов с ранними стадиями было 48%, у 52% установлены III и IV стадии заболевания, а больных репродуктивного возраста с ранними стадиями заболевания было 70,3%, что значительно больше, чем у больных старшего возраста: так, в группе 51-70 лет - 55%, 71-80 лет - 40%, старше 80 лет - 25%, т.е. с увеличением возраста количество больных, выявляемых с ранней стадией заболевания, четко уменьшается. Характеристика больных раком вульвы репродуктивного возраста по возрастным интервалам представляла собой следующее: больные в возрасте 20-30 лет - 10,9%, 31-40 лет - 32,85%, 41-50 лет - 56,25%.

Среди группы больных репродуктивного возраста сельских жительниц было несколько больше, чем городских - 52% и 48% соответственно. По образованию группа наших больных характеризовалась следующим образом: не получили никакого образования 4,7%, начальное школьное образование было у 48,4%, среднее образование получили

37,5%, законченное высшее имели только 9,4%, т.е. несмотря на молодой возраст больных, более половины были женщины неграмотные и малообразованные.

Распределение по профессиям было следующим: доярки, свиноводы и животноводы составили 25%, разнорабочие - 8%, шахтеры, шлифовальщицы, машинистки - 14,1%, работали лаборантами 14,1%, служащих было 9,4%, экономистов и технологов также - 9,4%. Обращает на себя внимание большое количество больных (67,1%), профессии которых связаны с пылью, шерстью, углем, лакокрасочными материалами.

Из сопутствующих заболеваний у больных репродуктивного возраста следует отметить гипертоническую болезнь у 8 из 59 (13,5%), ревмокардит у одной (1,6%), заболевания печени и желудка - у 7 (11,8%), единичный случай сахарного диабета (1,6%) и мастопатия - у 2 (3,3%). Ожирение отмечено только у 8 из 59 больных (13,5%). При сравнении группы этих больных с больными пожилого возраста четко видно преобладание у последних патологии, связанной с нарушениями общего обмена, обращает на себя внимание большой процент больных с сердечно-сосудистой патологией - 77,7%, атеросклерозом - 42,9%. Почти у каждой третьей больной пожилого возраста (29,95%) отмечалось заболевание печени или желчного пузыря, что свидетельствует о возможной роли нарушения функциональной способности печени, которой отводится ведущая роль в инактивации половых гормонов. Из сопутствующих заболеваний для этой группы больных часто встречается остеохондроз (18,35%) и сахарный диабет - у 9,17%, ожирение среди группы больных пожилого возраста встречается почти в 5 раз чаще (62,8%), чем среди молодых больных (13,5%).

Лейкоплакия и крауроз в анамнезе в группе молодых больных были отмечены только у 17 из 64 (26,5%), причем чем моложе больные, тем реже у них встречаются дистрофические изменения на вульве. Так, у больных раком вульвы в возрасте 20-30 лет из 7 пациенток только у одной (14%) была лейкоплакия, в группе 31-40 лет из 21 она отмечена у 5 (23,8%), а в группе 41-50 лет у 11 (30,5%) из 36 отмечено наличие лейкоплакии. В группе больных старшего возраста нейродистрофические изменения на вульве отмечены в анамнезе у 62%, т.е. более чем в 2 раза больше, чем у больных молодого возраста. Вместе с тем, чем моложе группа больных раком вульвы, тем чаще у них в анамнезе имелись папилломы, кондиломы на вульве и обнаруживалась инфицированность вирусом папилломы человека. В группе больных до 40 лет их было 22 из 28 (87,5%), а в группе больных старше 40 лет их было 18 из 36. У больных раком вульвы пожилого возраста инфицированность вирусом папилломы отмечена в единичных случаях - 0,48%.

По семейному положению больные распределились следующим образом: замужем и живут с мужем - 43%, живут одни - 30%, а остальные живут с детьми и родственникам. Среди данных больных

у 28% отмечены повторные браки, а внебрачные контакты отметили 11% пациенток. Больные раком вульвы отличались более частым ранним замужеством до 18 лет (22%), не рожали ни разу из-за наличия бесплодия 9% больных. На каждую больную раком вульвы в среднем приходится по двое родов и по 5 аборт. Больные предъявляли следующие жалобы: зуд беспокоил 82%, жжение в области вульвы - 63%, боли - 51%, сукровичные выделения в менструальном периоде отмечались у 41%, и сами обнаружили у себя опухоль 28% женщин, что значительно выше процента обнаружения опухолей вульвы у таких больных во время профосмотров.

По гистологической структуре у большинства больных (92,5%) присутствовал плоскоклеточный рак с ороговением или без, у 3% - меланома, у 3% - аденокарцинома и у 1,5% - саркома. По глубине инвазии из 54 известных больные распределились следующим образом: рак *insitu* был отмечен у 3 (5,5%), инвазия в пределах 1 мм - у 6 (11,1%), в пределах 2 мм - у 9 (16,6%), в пределах 3 мм - у 6 (11,1%), 4-5 мм - у 18 (33,3%) и более 5 мм - у 12 (22,2%). Таким образом, у 18 больных отмечено либо отсутствие инвазии опухоли (у 3) либо инвазия 1-2 мм (у 15), т.е. 33,3% больных согласно терминологии, принятой Международным обществом по изучению заболеваний вульвы (JSSVD, 1983), при наличии такой инвазии и опухоли не более 2 см можно отнести к микроинвазивным карциномам, а у остальных 66,6% с инвазией 3-5 мм и более вероятность метастазирования может достигать 24%.

Больные подверглись следующим видам комплексного лечения: у 43 из 64 (67,1%) пациенток в плане лечения была применена химиотерапия (эндолимфатическая или введение химиопрепаратов на собственной крови - аутогемохимиотерапия), причем более чем у половины из них (у 27 из 43 (62,7%) лечение было начато с неоадьювантной химиотерапии. Комплексное лечение с применением химиотерапии, оперативного пособия и наружной лучевой терапии выполнено у 34 из 64 больных - 53,1%, а сочетание химиотерапии и операции проведено у 7, т.е. всего комплексному лечению подверглась 41 больная (64%), комбинированному лечению - сочетанию операции с наружной лучевой терапией - 17 (26,5%) больных. Только оперативное лечение выполнено 4-м больным (6%), у которых не было отмечено инвазии опухоли или инвазия составляла 1 мм. Таким образом, преимущество в лечении отдавалось комплексному методу с применением химиотерапии.

Из 64 больных раком вульвы репродуктивного возраста были прооперированы 62 (96,8%) пациентки, 2 больные были подвергнуты химио-лучевой терапии. Из 62 прооперированных больных радикальная вульвэктомия была дополнена пахово-бедренной лимфаденэктомией у 29 (46,7%) больных. При строгом индивидуальном подходе 32 больным в ранних стадиях, ведущим активную половую жизнь, выполнены органосохраняющие операции, в некоторых случаях дополненные пахово-бедренной лимфаденэктомией.

При последующем наблюдении рецидивы заболевания возникли у 11 из 64 (17%) пациенток репродуктивного возраста, а у больных пожилого возраста рецидивы возникли у 180 из 775 (23,2%). При I стадии заболевания у больных репродуктивного возраста рецидив возник у 8%, при II - у 9%, а при III стадии - у 46% пациенток. При I стадии рецидив возник в среднем через 6 лет, при II - чуть более 5 лет, а при III стадии - через 17 месяцев. Если посмотреть на зависимость возникновения рецидивов в возрастных интервалах, то оказалось следующее: в группе 20-30 лет рецидивы возникли у 14,2%, в группе 31-40 лет - у 19%, в группе 41-50 - у 16,6%. Почти всем больным с наличием неоперабельного рецидива опухоли проводилась химиотерапия с последующим оперативным иссечением образования.

В качестве примеров представляем несколько наблюдений рака вульвы у больных молодого возраста.

Больная М., 26 лет, жительница села, учетчик в колхозе. В анамнезе: родов - 0, аборт - 0, месячные с 14 лет. Замужем с 21 года, на момент обнаружения образования разведена, живет одна, наличие внебрачных контактов не отрицает, страдает бесплодием. В анамнезе - перенесенный тромбоз вен голени, пневмония, скарлатина, аппендэктомия, трихомонадный кольпит. Считает себя больной в течение 8 месяцев, когда появился зуд, боли, папилломатозные разрастания на вульве, обращалась в кожно-венерологический диспансер, затем с подозрением на рак вульвы в онкоинститут. При поступлении 5.09.1980г. на больших и малых половых губах с обеих сторон имелись экзофитные папилломатозные разрастания, сливающиеся местами в конгломерат 10x12x8 см. На клиторе имелись идентичные разрастания опухоли 2x3x4 см, паховые лимфоузлы не увеличены. Цитология: атипичные клетки, голые ядра, подозрительные в отношении плоскоклеточного рака, признаки вируса папилломы человека. В сентябре 1980г. выполнена биопсия, получено заключение - плоскоклеточный рак с признаками ороговения, выставлен диагноз - рак вульвы II стадии. Учитывая местную распространенность злокачественного процесса, больной проведена эндолимфатическая полихимиотерапия 24.09. и 8.10.1980г., суммарно: 4,0 циклофосфана; 2,0 5-фторурацила. Затем больной проведена наружная лучевая терапия на область промежности и паховых лимфоузлов в СОД-40 Гр. В результате проведенного химио-лучевого лечения опухолевый конгломерат уменьшился в два раза до 5x5 см, уменьшился и отек вульвы. 20.03.1981г. выполнена радикальная вульвэктомия. Послеоперационный гистоанализ: плоскоклеточный рак с признаками ороговения, инвазия 2-3 мм, признаки вируса папилломы человека. Заживление первичное.

Больная выписана домой в III клинической группе с рекомендацией явки через 3 месяца, наблюдалась нерегулярно. Спустя 4 года у больной отмечены множественные кондиломы в области ягодиц, которые были удалены в мае 1986 года. В 1988г.,

спустя 8 лет с момента установления заболевания у больной выявлен рецидив заболевания в виде папилломатозных разрастаний на вульве и ягодице. Выполнена биопсия 20.05.1988 года, гистоанализ: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак без ороговения, произведено удаление папилломы на бедре, послеоперационный гистоанализ - кератопапиллома с участками изъязвления. Больной назначен курс химиотерапии по месту жительства по схеме: 4,0 циклофосфана; 3,0 5-фторурацила. В декабре 1988 г. у больной диагностирован метастатический левосторонний плеврит, затем двухсторонний. Находилась в отделении терапии по месту жительства. Неоднократно проводился торакоцентез. 26.02.1989г. больная умерла от генерализации заболевания.

Анализируя данный случай, надо подчеркнуть довольно молодой возраст пациентки - 26 лет, далее наличие у больной трихомониаза и вируса папилломы человека, внебрачных беспорядочных контактов, бесплодие - все это укладывается в картину I патогенетического варианта рака вульвы. Местно у больной - мультифокальный рост, наличие папиллом не только на вульве, но и на соседних тканях. Применение неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии с последующей лучевой терапией дало возможность выполнить радикальную вульвэктомию. Больная без признаков рецидива наблюдалась со II стадией заболевания в течение 8 лет. Рецидив возник спустя 8 лет в области вульвы, а затем через 7 месяцев диагностирован двусторонний метастатический плеврит. Несмотря на проведение химиотерапевтического лечения, улучшения не отмечено, и больная умерла, прожив после установления диагноза 9 лет, а после появления рецидива - 1 год.

Следующий клинический пример: больная С., 32 лет, рабочая, живет в городе. Родов - 2, аборт - 6, месячные с 13 лет, регулярно. Во время последней беременности 3 года назад была обнаружена папиллома вульвы, лечение не проводилось, а два года назад обнаружила опухоль в области левой малой половой губы. Выполнена биопсия опухоли 4.02.1993 г.: плоскоклеточный рак с тенденцией к ороговению, признаки папилломавирусной инфекции. Местно на левой половой губе имеется экзофитная опухоль до 1,5 см в диаметре, болезненная при пальпации, паховые лимфоузлы не увеличены. Выставлен диагноз - рак вульвы I стадии. 25.02. и 4.03.1993г. проведена эндолимфатическая полихимиотерапия - 200 мг метотрексата, 2 г циклофосфана и 4 мл Т - активина. После химиотерапии отмечено уменьшение опухоли до 1 см, уплощение ее. 12.03.1993г. выполнена радикальная вульвэктомия, двухсторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия. Послеоперационный гистоанализ: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением, инвазия 3 мм, в лимфоузлах метастаза рака нет. В послеоперационном периоде проведена наружная лучевая терапия на область промежности и паховых лимфоузлов с обеих сторон, суммарная очаговая доза - 40 Грей. После выписки больной

проведено по месту жительства 3 курса полихимиотерапии (цисплатин, циклофосфан, доксорубин).

Больная в течение последующих 3-х лет в онкоинституте не наблюдалась, обращалась к врачу по месту жительства. Первый рецидив заболевания отмечен в мае 2003 года, спустя 10 лет после установления первичного диагноза, с которым больная была госпитализирована в отделение гинекологии онкоинститута. Местно в области послеоперационного рубца имелись папилломатозные разрастания, у входа во влагалище справа – опухоль до 1 см с изъязвлением и переходом на уретру, паховые лимфоузлы без признаков рецидива. Больной проведено 2 курса полихимиотерапии, и 18.05.2003 года выполнено широкое иссечение рецидива. Послеоперационный гистоанализ: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением, инвазия 4 мм, по линии резекции опухоли нет. В послеоперационном периоде по месту жительства проведен расщепленный курс наружной лучевой терапии.

В ноябре 2004 года у больной спустя полтора года после возникновения первого рецидива и 11,5 лет после окончания первичного лечения повторно возник рецидив заболевания, местно в области послеоперационного рубца слева с переходом на промежность и на бедро имелось образование до 5 см в диаметре с распадом в виде кратера, с инфильтрацией подлежащих тканей, синюшного цвета. В ноябре – феврале 2005 года проведено 2 курса химиотерапии блеомицетином по 300 мг с хорошим эффектом, отмечено уменьшение опухоли на 50%, это позволило 19.05.2005 года выполнить повторное оперативное лечение в объеме широкого иссечения рецидива опухоли с пластикой образовавшегося дефекта перемещенным кожным лоскутом, выкроенным с медиальной поверхности левого бедра на питающей ножке и перемещенным в область образовавшегося дефекта. Послеоперационный гистоанализ: плоскоклеточный рак без ороговения, инвазия 5 мм. Больная выписана в июне 2005 года с рекомендацией контроля каждые 3 месяца, на которые она не являлась, наблюдалась по месту жительства без признаков рецидива. Через один год, в 2006 году, больная умерла от генерализации заболевания, прожив с момента постановки диагноза 13 лет.

Анализируя данный случай, следует отметить, что отягощающим фактором явилась беременность, во время которой обнаружилась папилломавирусной инфекции. У молодой больной 32 лет с I стадией рака вульвы благодаря неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии, радикальной вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией, адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии ремиссия наблюдалась в течение 10 лет. При возникновении рецидива целесообразно проводить курсы химиотерапии, которые способствуют уменьшению опухоли и переводу ее в операбельное состояние, а при невозможности закрытия послеоперационного дефекта использо-

вать широкое удаление с пластикой дефекта за счет перемещенного кожного лоскута, выкроенного с соседних тканей, что дает возможность улучшить качество и продолжительность жизни больной. В итоге больная прожила после первичного лечения 13 лет, подвергнувшись комплексному виду лечения с включением неоадьювантной полихимиотерапии, оперативному пособию, наружной лучевой терапии и неоднократным курсам химиотерапии, имея дважды рецидив заболевания, который был излечен благодаря курсам химиотерапии и оперативному лечению.

Следующий клинический пример отражает значимость иммунодепрессии и инфицированности вирусом папилломы человека в развитии рака вульвы.

Больная Т., 36 лет, проживает в городе, экономист, была направлена на консультацию к онкологу по месту жительства с диагнозом: плоские бородавки вульвы для исключения онкопатологии. 29.05.2007 г. консультирована онкодерматологом, который с диагнозом: плоские бородавки направил больную на консультацию и лечение в кожно-венерологический диспансер, где она периодически консультировалась и подвергалась консервативному лечению различными мазями в течение почти трех лет, после чего была повторно направлена на консультацию в онкоинститут с наличием образования на малой половой губе слева до 1 см в диаметре в виде папилломы с изъязвлением, контактно кровоточащей. Паховые лимфоузлы не увеличены. Госпитализирована в отделение гинекологии с подозрением на рак вульвы I стадии. Из анамнеза: месячные с 14 лет, регулярные, замужем с 19 лет, родов - 0, 2 аборта, в возрасте 20 лет (1994 год) у больной был диагностирован хронический гломерулонефрит, она подвергалась лечению преднизолоном. Через 2 года (1996 год) развилась терминальная хроническая почечная недостаточность, проводили гемодиализ, 4.03.1997 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Больная постоянно подвергалась иммуносупрессивной терапии препаратами неорал, азатиоприн, преднизолон. Функция трансплантата удовлетворительная, кризов отторжения не было, наблюдается по месту жительства. С 1999 года у больной выявлен вирусный гепатит В. С 2006 года на коже рук и ног появились плотные, округлые пигментные образования. Консультирована дерматологом, диагностирована папилломавирусная инфекция, а с 2007 года образования появились на наружных половых органах. При поступлении в отделение онкогинекологии больная была полностью обследована, и 27.01.2010 г. выполнено широкое иссечение образования вульвы с целью верификации, гистоанализ: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, инвазия 2 мм. Выставлен диагноз - рак вульвы I стадии. 9.02.2010 г. по желанию больной выполнена левосторонняя гемивульвэктомия, послеоперационный гистоанализ: утолщенный покровный эпителий с признаками папилломавирусной инфекции. В послеоперационном периоде больная подверглась наружной лучевой терапии на

зону первичного очага и область паховых лимфоузлов, СОД-40 Гр. После окончания лучевой терапии у больной наступила менопауза, которая продолжалась в течение двух лет, затем в марте 2012 года у больной возобновилась менструальная функция. Больная регулярно, с интервалом в 3 месяца наблюдается более двух лет в онкоинституте, на данный момент признаков рецидивирования и метастазирования не выявлено. Продолжает также наблюдение у трансплантолога.

Данный клинический пример отчетливо показывает значимость иммунодепрессии и наличия папилломавирусной инфекции в патогенезе рака вульвы. Во-первых, с момента аллотрансплантации почки больная в течение 13 лет регулярно подвергалась иммуносупрессивной терапии (неорал, азатио-прил, затем сертикан), что, естественно, повлияло на иммунный статус больной и привело к определенной степени состояния иммунодефицита, а кроме того, с 2006 года у больной отмечена инфицированность вирусом папилломы человека, на фоне которого возникли плоские бородавки на коже конечностей, а в 2007 году и на наружных половых органах, которые не были вовремя подвергнуты радикальному лечению, что привело к дальнейшему прогрессированию заболевания и малигнизации. Больная наблюдается более двух лет без признаков рецидива и метастазирования в состоянии клинической ремиссии и подвергается постоянно иммуносупрессивной терапии по назначению трансплантолога.

### Заключение

Таким образом, рак вульвы у больных репродуктивного возраста выявляется у 7,6% всех больных, причем в ранних стадиях в большем количестве, чем у пожилых больных (70,3% и 48% соответственно). Следует отметить, что у больных репродуктивного возраста нет такой высокой частоты сопутствующей патологии, связанной с нарушениями общего обмена, как у больных пожилого возраста. Нейродистрофические процессы на вульве также отмечены у молодых больных значительно реже, чем у пожилых. Но у больных молодого возраста в группе до 40 лет почти у 80% отмечены признаки вируса папилломы человека, в группе от 41 до 50 лет данные признаки отмечены только у 50% больных, а среди больных пожилого возраста инфицированность вирусом папилломы нами почти не была отмечена (кроме единичных случаев – 0,48%). Следует полагать, что клиническое течение рака вульвы

у больных репродуктивного и пожилого возраста в корне отличается наличием различных факторов, способствующих возникновению злокачественного процесса. Молодым больным при строгом индивидуальном подходе возможно выполнение органосохраняющих операций. Лечение больных раком вульвы, особенно с распространенным злокачественным процессом, желательно проводить комплексное, с использованием неоадьювантной и многокурсовой адьювантной химиотерапии. Рецидивы заболевания у больных репродуктивного возраста возникают несколько реже, чем у пожилых. Для лечения рецидивов заболевания с целью повышения операбельности целесообразно проводить химиотерапию и в необходимых случаях применять пластику соседними тканями.

### Список литературы

1. Ате Ван дер Зее. Современное лечение рака вульвы // Практическая онкология. - 2009. - Т.10. - №2. - С. 84-85.
2. Ашрафян Л.А., Н.В.Харченко, В.И.Киселев и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. - М.: Молодая гвардия, 2006. - С. 138-149.
3. Вишневская Е.Е. Рак вульвы (по материалам РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) // Онкологический журнал. - 2008. - Т.2. - №3(7). - С.38-42.
4. Жаров А.В. Хирургическое лечение больных раком вульвы // Практическая онкология. - 2006. - Т.7. - №4. - С. 205-215.
5. Макимбетов Э.К. с соавт. Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей нижнего генитального тракта у женщин (обзор) // Вестник КРСУ. - 2006. - Т.6. - №2. - С.56-63.
6. Приходько Е.В. Особенности течения злокачественных опухолей вульвы у больных репродуктивного возраста // Фундаментальные исследования. - 2004. - №2. - С. 149.
7. Турчак А.В. Рецидивы рака вульвы и результаты их терапии (20-летний опыт) // Онкология. - 2009. - Т.11. - №4. - С. 312-313.
8. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза // Практическая онкология. - 2006. - Т. 7. - №4. - С. 189-196.
9. Черенков В.Г. с соавт. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции // Гинекология. - 2010. - №4. - С. 78-82.
10. Sznurkowski J.J., Zawrocki A., Emerich J.. Рак вульвы: современные подходы к лечению // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2011. - №5. - С. 65-70.



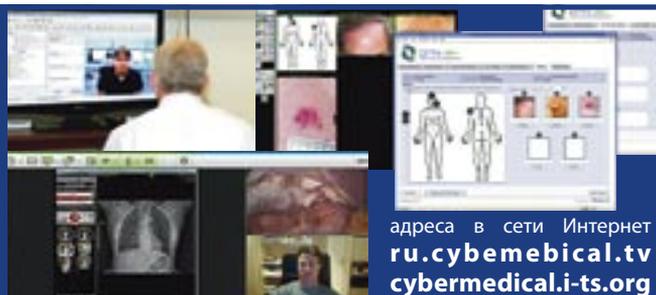
ИННОВАЦИИ ДЛЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

**ИНФОТЕХСЕРВИС**

тел: +73478421155, +41554175000

моб: +79174336302, +41796875217

e-mail: cm@i-ts.org



адреса в сети Интернет  
**ru.cybemebical.tv**  
**cybermedical.i-ts.org**

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Е.В. Павлова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

**Павлова Елена Валерьевна**, аспирант кафедры хирургических болезней, ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ИПО БГМУ, 450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. 8 (987) 253-41-09, e-mail: doctorpavlova@bk.ru

Среди 113 больных, оперированных в РПТД по поводу туберкулеза легких, было изучено состояние бронхов в предполагаемом месте пересечения, сопоставлена визуальная и морфологическая картина. По результатам больные разделены на 2 группы: 1-я – обнаружен неспецифический бронхит, эндоскопически и гистологически подтвержден – 44 человека (38,9%), 2-я – эндоскопически и гистологически бронхит не обнаружен – 69(61,1%) человек. Установлено, что больным с продолжающимся бактериовыделением в предоперационном периоде необходимо производить экс-пресс-биопсию в предполагаемом месте пересечения бронха, даже если визуально признаков воспаления слизистой оболочки бронхов не обнаруживается, а также проводить ФБС в ближайший период перед операцией. Необходим ФБС-контроль после лечения воспалительных изменений ТБД.

**Ключевые слова:** туберкулез, фибробронхоскопия, хирургическое лечение.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

**E.V. Pavlova**

Bashkir State Medical University

Among 113 patients operated on at the RPTD of pulmonary tuberculosis, bronchial condition has been studied in a prospective point of intersection, compared visual and morphological picture. As a result patients were divided into 2 groups: 1st - found non-specific bronchitis, endoscopically and histologically confirmed - 44 patients (38,9%), 2nd - endoscopically and histologically bronchitis is not detected - 69 (61,1%) patients. Found that it is necessary to make rapid biopsy patients with ongoing bacterial in the preoperative period in the intended place of intersection of the bronchus, even if the visual signs of inflammation of the bronchial mucous membrane is not detected as well as perform FBS in the near future before the operation. It's required to do PBS control after treatment of inflammatory changes in the LDP.

**The key words:** tuberculosis, bronchoscopy, surgical treatment.

### Введение

При морфологическом исследовании удаленных во время операции участков легочной ткани, пораженной туберкулезным процессом в просвете бронхов мелкого, среднего и крупного калибров обнаруживают в большом количестве лимфоциты, макрофаги, слущенный эпителий, слизь, которые снижают воздушность легочной ткани и способствуют развитию осложнений в раннем послеопе-

рационном периоде. В месте пересечения бронха нередко присутствуют признаки специфического и неспецифического воспаления. Неспецифический бронхит оказывает отрицательное влияние на течение основного легочного процесса и результаты его лечения. Изменения бронхов при туберкулезе легких могут носить специфический, неспецифический и смешанный характер [3,6,8,9,10]. Патологоанатомическое изучение резецированных легких

показало, что стенка дренирующего бронха в 2/3 наблюдений при распаде туберкуломы поражается специфическим процессом. У оперированных по поводу кавернозного и фиброзно-кавернозного туберкулеза поражение бронхиального дерева отмечено во всех случаях, часто носит распространенный характер, проявляется в виде деформирующего, специфического бронхита. При туберкулезе легких с некупированным к моменту операции бактериовыделением специфическое поражение подслизистого слоя дренирующего бронха развивается почти у всех больных (92%) и выявляется только гистологическим исследованием. Визуальный осмотр перед операцией дает зачастую субъективное представление о состоянии бронхов [1,2,5,7]. Для определения объема хирургического вмешательства необходимо изучение состояния бронхов в предполагаемом месте пересечения. По сравнению с 1993 г. (12,0%) активный туберкулез трахеи и бронхов в 2001-2002 г. стал встречаться чаще (9,4%-16,2%) [3,4].

### Цель исследования

Изучение состояния бронхов в предполагаемом месте пересечения, сопоставление визуальной и морфологической картины.

### Материалы и методы

Нами сопоставлены и проанализированы данные предоперационной фибробронхоскопии (ФБС) и патогистологические заключения по операционному материалу у больных основной группы (113 человек). ФБС проводилась по традиционной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

### Результаты и обсуждение

Всем больным до операции была проведена диагностическая ФБС. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Распределение больных основной группы по состоянию трахеобронхиального дерева (ТБД)**

Время	Норма	Трахеобронхит			Рубцовые стенозы и деформации	Всего
		I ст.	II ст.	гнойн.		
До предоперационной подготовки	9 (7,9) ±2,5	54 (47,8) ±4,7	34 (30,1) ±4,3	9 (7,9) ±2,5	7 (6,2) ±2,3	113 (100)
После предоперационной подготовки	26 (23,0) ±8,4	48 (42,5) ±7,2	28 (24,8) ±8,3	4 (3,5) ±10,6	7 (6,2) ±9,8	113 (100)

Из данных таблицы 1 следует, что из 113 больных у 104 (92,1%) была выявлена патология бронхов, которая требовала коррекции до операции.

54 (47,8%) пациентам с бронхитом I ст. интенсивности воспаления в качестве предоперационной подготовки были назначены ультразвуковые ингаляции с антиспастической смесью, тиосульфатом натрия. 34 (30,1%) больным с бронхитом II ст. интенсивности воспаления и гнойным процессом назначены лечебные ФБС 2-3 раза в неделю с местным введением антибиотиков широкого спектра действия, ферментных препаратов, глюкокортикоидов. Больным с рубцовыми стенозами и деформациями – 7(6,2%) – назначена рассасывающая терапия. Вопрос о хирургическом вмешательстве решался после излечения бронхов. В результате предоперационной подготовки количество больных с нормальным состоянием ТБД увеличилось с 9(7,9%) до 26(23,0%), с бронхитом I степени интенсивности воспаления уменьшилось с 54(47,8%) до 48(42,5%), с бронхитом II степени интенсивности воспаления – с 34(30,1%) до 28(24,8%), а с гнойным бронхитом – с 9(7,9%) до 4(3,5%). Количество больных с рубцовыми стенозами и деформациями осталось прежним, процесс носил необратимый характер, поскольку наиболее часто клиническое излечение туберкулеза бронхов без вмешательства эндоскопистов сопровождается грубым нарушением бронхиальной проходимости в виде фиброзно-рубцового сужения просвета бронхов, преимущественно III степени [8]. Выделение этой группы необходимо в связи с тем, что данная патология не поддается консервативной терапии и играет важную роль в определении объема хирургического вмешательства.

Больным с рубцовыми стенозами и деформациями бронхов выполнены резекции легкого (лобэктомии), которые предусматривают пересечение бронха выше описанных изменений. Одному больному с диагнозом фиброзно-кавернозный туберкулез легких С1-2 левого легкого, сопутствующим рубцовым стенозом язычковых бронхов 1 степени произведена 5-реберная верхнезадняя торакопластика с резекцией С1-2 левого легкого с целью создания условий для рубцевания каверны.

По результатам морфологического исследования больные были разделены на следующие группы:

I группа – обнаружен неспецифический бронхит;

IA подгруппа – эндоскопически и гистологически диагностирован неспецифический бронхит – 42 (37,2%) человека;

IB подгруппа – эндоскопически бронхит не обнаружен, а гистологически определен неспецифический бронхит – 2 (1,8%) человека;

II группа – эндоскопически и гистологически бронхит не обнаружен – 69(61,1%) человек.

В первой группе больных оказалось 44 человека (38,9%) из 113.

У 2 (1,8%) больных IB подгруппы бронх был пересечен в зоне неспецифических воспалительных изменений. Приводим клиническое наблюдение.

Больной Ч., 37 лет, временно неработающий горожанин, находился на стационарном лечении в

хирургическом отделении с диагнозом: туберкулома верхней доли правого легкого, МБТ (-). При рентгенологическом обследовании легких выявлено: справа в С1-2 определяется округлая тень размером до 4,5 см в диаметре, с четкими неровными контурами, вокруг очага. В С6 – крупный плотный очаг. Левое легкое чистое. Корни структурные. При ФБС от 11.02 патологии в трахеобронхиальном дереве не выявлено. По данным спирографии проба Штанге – 51,,; проба Саабразе – 17,,; ЖЕЛ – 92,40%; Тиффоно – 84,90; резерв дыхания – 8,5. ЖЕЛ в пределах нормы, показатели проходимости дыхательных путей в пределах нормы. Резервы дыхания умеренно снижены. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без отклонений от нормальных величин. 12.03 под интубационным эндотрахеальным наркозом произведена операция – комбинированная резекция верхней доли и С6 правого легкого. В ходе операции проводился бронхоскопический мониторинг. Гистологическое заключение: туберкулома конгломератная, лейкоцитарный распад, активный эрозивный бронхит культуры, перибронхиально – специфические инфильтраты, в перибронхиальных лимфатических узлах – запяление. Ранний послеоперационный период осложнился образованием свища культуры верхнедолевого бронха справа. 20.03 (на седьмые сутки после операции) произведена реторакотомия справа, ревизия плевральной полости и резекция культуры бронха. Операция сопровождалась бронхоскопическим мониторингом. Далее – без осложнений.

Мы полагаем, что за 29 дней, прошедших между последней фибробронхоскопией и операцией, в слизистой бронхов появились воспалительные изменения, которые препятствовали заживлению культуры.

Больной Д., 52 года, временно не работает. Находился на стационарном лечении в хирургическом отделении с диагнозом: туберкулома верхней доли левого легкого с распадом, эмпиема плевры, МБТ (+). При рентгенологическом обследовании легких обнаружено, что правое легкое чистое, а слева в С1-2 – тень неправильной округлой формы, размером 2,0x4,5 см, с четкими ровными контурами, полостью распада в центре, вокруг – очаги; массивные плевродиафрагмальные наложения в переднебоковом отделе. ФБС от 11.01 – патологии не выявлено. 20.02 произведена резекция верхней доли левого легкого с частичной плеврэктомией и декортикацией. В ходе операции проводился бронхоскопический мониторинг. В первые сутки послеоперационный период осложнился ателектазом нижней доли левого легкого. Выполнена ФБС с введением раствора лидазы 64 ед., посегментарным лаважом. При гистологическом исследовании удаленной верхней доли обнаружен эрозивный бронхит верхнедолевого бронха.

Необходимо подчеркнуть, что в этом случае, как и в предыдущем, между последней ФБС и операцией прошел 31 день. При туберкулезе легких с некупированным к моменту операции бактериовыделением специфическое поражение подслизисто-

го слоя дренирующего бронха развивается почти у всех больных (92%) и выявляется только гистологическим исследованием.

У 69(61,1%) больных второй группы эндоскопически нормальная картина слизистой бронхов подтверждена гистологическим исследованием.

Следует особо отметить, что при гистологическом исследовании в срезах бронхов туберкулезное воспаление также не обнаружено, что свидетельствует о полноценной предоперационной подготовке.

### **Выводы**

1. Больным с продолжающимся бактериовыделением в предоперационном периоде необходимо производить экспресс-биопсию в предполагаемом месте пересечения бронха, даже если визуально признаков воспаления слизистой оболочки бронхов не обнаруживается.

2. Проводить ФБС в ближайший период перед операцией. Необходим ФБС-контроль после лечения воспалительных изменений ТБД.

### **Список литературы**

1. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашов Ю.Н. Клиника, диагностика и лечение несостоятельности культуры бронха после пневмонэктомии по поводу прогрессирующего туберкулеза легких // Научные труды Всероссийской научно-практической конференции. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза. – СПб., 2005. – С. 196–198.

2. Колмаков Н.М., Кавандина Г.А., Кузьмин О.В. Основные причины реактиваций и рецидивов туберкулеза в оперированном легком // Туберкулез сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 280.

3. Малиев Б.М., Грачева М.П., Беляев Д.Л., Габараев А.С. Роль патологии трахеобронхиального дерева в лечении больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – №8. – С. 19–25.

4. Селизарова Е.М., Судомоин Д.С., Табанаква И.А. Активный туберкулез бронхов при туберкулезе органов дыхания // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №12. – С. 16–17.

5. Серов О.А., Колмакова Т.А., Краснов В.А. Диагностика специфических поражений бронхов при комплексном обследовании // Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2011. – С. 241–243.

6. Стрелис А.К. Комплексная диагностика бронхиальной патологии и ее значение в клинике, течение, исходах вторичного туберкулеза легких. – Томск: Медицина, 1980. – 185 с.

7. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 232 с.

8. Шестерина М.В. Изменения бронхов при туберкулезе легких. – М.: Медицина, 1976. – 167 с.

9. Chung H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis / H.Chung, J.Lee // Department of Internal Medicine, Seoul Municipal

Boramae Hospital Affiliated to Seoul National University Hospital, Seoul, Korea. Chest. – 2000. – Vol. 117(2). – P. 385-392.

10. Kim H. Endobronchial tuberculosis presenting as right middle lobe syndrome: clinical characteristics and

bronchoscopic findings in 22 cases / Ho Cheol. Kim, Hyeon Sik. Lee, Seung Jun. Jeong, Yi Yeong. Jeon, Kyoung-Nyeo. Lee, Jong Deok. Hwang, Young Sil // Yonsei Medical Journal. – 2008. – Vol. 49(4). – P. 615-619.

## ИМПЛАНТАЦИЯ ПОСТОЯННОГО ВОДИТЕЛЯ РИТМА ПАЦИЕНТАМ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

**В.В. Плечев, И.А. Нагаев, И.М. Карамова,  
М.В. Назаров, И.Ш. Сагитов, И.Е. Николаева**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра госпитальной хирургии  
ГБУЗ Республиканский кардиологический диспансер, г. Уфа

**Плечев Владимир Вячеславович,**

зав. кафедрой госпитальной хирургии БГМУ, чл.-кор. АН РБ,

засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор,

**Нагаев Ильгиз Амирович,** зам. гл. врача по хирургии,

заслуженный врач РБ, канд. мед. наук,

**Карамова Ирина Марсировна,** гл. врач ГКБ СМП №22 г. Уфа,

канд. мед. наук,

**Назаров Максим Викторович,** сердечно-сосудистый хирург

отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения №2,

**Сагитов Ильдус Шакурович,** зав. отделением

рентгенхирургических методов диагностики и лечения №2,

сердечно-сосудистый хирург,

**Николаева Ирина Евгеньевна,** гл. врач РКД, канд. мед. наук,

450106, Россия, Республика Башкортостан,

г. Уфа, ул. Степана Кувьикина, д. 96,

тел. 8 (347) 255-64-84,

e-mail: rkd@ufacom.ru

В статье представлен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, поступивших в ГБУЗ Республиканский кардиологический диспансер с диагнозом острый инфаркт миокарда не позднее четырех часов от момента возникновения симптомо-комплекса острого коронарного синдрома. Прослежена связь инфаркт-ответственной артерии с развитием нарушений атриовентрикулярной проводимости у пациентов, перенесших стентирование и/или баллонную ангиопластику коронарных артерий. Выявлена группа пациентов со стойкими нарушениями атриовентрикулярной проводимости, которым в дальнейшем была проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт-ответственная артерия, электрокардиостимулятор, стентирование, баллонная ангиопластика.

## IMPLANTATION OF A PERMANENT PACEMAKER IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**V.V. Plechev, I.A. Nagaev, I.M. Karamova, M.V. Nazarov, I.Sh. Sagitov, I.E. Nikolaeva**

Bashkir State Medical University, Hospital Surgery Chair  
Republican out-patient Clinic of Cardiology, Ufa

*The article presents a retrospective analysis of patients admitted to the Republican out-patient clinic of cardiology with a diagnosis of acute myocardial infarction, no later than 4 hours from the time of occurrence of symptoms of acute coronary syndrome. The relationship infarct related artery with the development of atrioventricular conduction disturbances in patients undergoing stenting and / or balloon angioplasty of the coronary arteries. A group of patients with persistent atrioventricular conduction disturbances that took place in the future implantation of a permanent pacemaker.*

**The key words:** acute coronary syndrome, artery, infarct related artery, pacemaker, stenting, balloon angioplasty.

## **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в их лечении и профилактике, остаются основной причиной высокой смертности и инвалидизации населения во всём мире. Первое место в структуре общей смертности от болезней системы кровообращения занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 160 тыс. случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ). Общая смертность достигает 39 %, при этом госпитальная летальность составляет от 12 до 15 % [1]. В Республике Башкортостан 32,8 % взрослого населения (1061055 человек) страдают сердечно - сосудистыми заболеваниями, ежегодно более 4000 человек переносят ОИМ. В 2010, 2011 годах смертность от ишемической болезни сердца составила 382,6 и 376,3 человека (на 100 тыс. населения) соответственно. Распространенность ОИМ, ранняя инвалидизация трудоспособного населения, возникновение осложнений и уровень летальности обуславливают научную и практическую значимость поиска эффективных методов лечения этого заболевания.

Частота встречаемости брадиаритмий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) составляет от 0,3 % до 18 % [4]. К данным нарушениям ритма, как правило, приводит дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные блокады высоких степеней и блокады ножек пучка Гиса. Дисфункция синоатриального узла представлена синусовой брадикардией или арестом синусового узла. Атриовентрикулярные блокады первой или второй степени типа Мобитц I очень часто встречаются в первые 24 часа от начала острого коронарного синдрома, проходят самостоятельно или после введения атропина в течение 72 часов [12]. Атриовентрикулярная блокада II степени второго типа Мобитц II регистрируется менее чем у 1% больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и обычно является следствием повреждения проводящей системы сердца ниже общего ствола пучка Гиса [3]. В ряде случаев может переходить в полную атриовентрикулярную блокаду (атриовентрикулярная блокада III степени). Поэтому при данном виде нарушения предсердно-желудочковой проводимости необходимо проведение временной ЭКС [3]. Атриовентрикулярная блокада III степени диагностируется в 11–13% случаев с инфарктом миокарда нижней локализации и у 3–4% больных с инфарктом миокарда передней стенки ЛЖ [5].

## **Цель исследования**

Анализ нарушений атриовентрикулярной проводимости у пациентов с клиникой острого коронарного синдрома, протекающего с подъемом сегмента ST.

## **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, поступивших в приемное отделение ГБУЗ Республиканский кардиологический диспансер в период с 1 января 2009 по 31 декабря 2010 года. Всем пациентам в приемном отделении регистрировалась 12-канальная электрокардиограмма (ЭКГ). Критериями исключения из исследования были зафиксированные ранее на ЭКГ нарушения атриовентрикулярной проводимости, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, отсутствие подъема сегмента ST. Таким образом, для анализа были приняты медицинские карты 253 пациентов. Средний возраст больных составил  $59 \pm 9,8$  лет, мужчин - 212 человек (84%), женщин - 41 человек (16%). Все пациенты были доставлены в приемное отделение не позднее 4 часов от момента развития болевого синдрома, была проведена коронарография с определением инфаркт-ответственной артерии. Следующим этапом проводилось стентирование коронарных артерий и/или баллонная ангиопластика. Далее проводился анализ динамики нарушения АВ проводимости с контрольными точками на 3 и 7 сутки. Для анализа полученных результатов использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2003.

## **Результаты и обсуждение**

Анализ медицинских карт пациентов, принявших участие в исследовании, показал наличие нарушения проводимости в 19% случаев (n=48), из них АВ блокада I степени встречалась у 16 пациентов (6,3%), АВ блокада II степени и АВ блокада III степени - у 15 (5,9%) и 17 (6,7%) пациентов соответственно. Полученные данные соответствуют результатам других опубликованных исследований [8]. Особый интерес представляет связь инфаркт-ответственной артерии с развитием нарушений атриовентрикулярной проводимости.

В нашем исследовании, как представлено в таблице 1, наибольший процент АВ блокад I степени встречался у пациентов с поражением ПКА в 3,5% случаев от общего числа пациентов. АВ блокада II и АВ блокада III степени при поражении ПМЖВ - в 3,5% и 2,7% случаев соответственно. Тем не менее, анализ частот встречаемости АВ блокад внутри групп в зависимости от поражения коронарной артерии показал несколько иные результаты (таблица 2).

Таблица 1

**Нарушение АВ проводимости в зависимости от пораженной коронарной артерии**

Инфаркт-ответственная артерия	АВ I	АВ II	АВ III
ОА (n-41)	4 (1,6%)	1 (0,3%)	5 (2%)
ПКА (n-66)	9 (3,5%)	5 (2%)	5 (2%)
ПМЖВ (n-146)	3 (1,2%)	9 (3,5%)	7 (2,7%)

**Примечание:** ОА - огибающая артерия; ПКА - правая коронарная артерия; ПМЖВ - передняя межжелудочковая артерия; n- количество пациентов

Таблица 2

**Частота встречаемости нарушения АВ проводимости, имплантации временного и постоянного ЭКС внутри групп в зависимости от пораженной коронарной артерии**

Степень	ОА (n-41)	ПКА (n-66)	ПМЖВ (n-146)
АВ I ст.	4 (9,7%)	9 (13,6%)	3 (2%)
АВ II ст.	1 (2,4%)	5 (7,6%)	9 (6,1%)
АВ III ст.	5 (12%)	5 (7,6%)	7 (4,8%)
Имплантация ЭКС			
Временный	6 (14,6%)	6 (9%)	5 (3,4%)
Постоянный	2 (4,9%)	1 (1,5%)	3 (2,05%)

АВ блокада I степени реже встречается у пациентов с вовлечением ПМЖВ сравнительно с ПКА (13,6%) и ОА (9,7%). АВ блокада II степени чаще встречается у пациентов с поражением правой коронарной артерии (7,6%) против 6,1% у пациентов с поражением ПМЖВ и 2,4% с ОА. В группе пациентов с поражением ОА гораздо чаще встречается АВ блокада III степени (12%), чем у пациентов с поражением правой коронарной артерии (7,6%) и передней межжелудочковой артерии (4,8%), что служит объяснением тому, что пациентам именно в группе с поражением ОА в 14,6% случаев (6 пациентов) потребовалась имплантация временного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Таблица 3

**Динамика нарушения атриовентрикулярной проводимости**

Степень	1 сутки	3 сутки	7 сутки
АВ блокада I	16	22	30
АВ блокада II	15	18	10
АВ блокада III	17	8	6

Изменения проводящих свойств АВ соединения оценивались на 3 и 7 сутки по данным ЭКГ мониторинга (таблица 3). Все пациенты получали стандартный протокол лечения ОКС [9]. Установлено, что на 3 сутки лечения у 9 пациентов с исходной АВ блокадой III степени отмечено улучшение АВ проводимости, что позволило эксплантировать систему временной кардиостимуляции. В последующие 4 суток

у 7 пациентов зафиксирован переход АВ блокады III степени в АВ блокаду II степени Мобитц I, АВ блокаду I степени. У этой группы пациентов также был удален временный ЭКС. Тем не менее, 2 пациентам с поражением ОА, 1 пациенту с поражением ПКА и 3 пациентам с поражением ПМЖВ, несмотря на проводимую стандартную терапию, на фоне сохраняющейся АВ блокады III имплантирована постоянная электрокардиостимулирующая система.

Показания к лечению нарушения проводимости сердца у больных с инфарктом миокарда, с подъемом сегмента ST, где учитывается локализация очага некроза, использование чрескожной или трансвенозной ЭКС разработаны экспертами АСС/АНА в 2004 г. [4]. Проведенный анализ доступных литературных источников не позволил провести корректное сравнение полученных результатов с отечественной и мировой статистикой по данному вопросу [6,9,11,13]. Большинство литературных источников посвящены проблемам течения ОКС и тактике ведения пациентов в зависимости от пораженной коронарной артерии. Однако прогноз в отношении риска развития нарушения проводимости высоких степеней в зависимости от пораженной артерии детально не рассматривался, в связи с чем считаем необходимым в дальнейшем расширение объема проведенного исследования с включением в анализ данных эхокардиографического обследования, определения ангиографических характеристик кровотока (согласно классификации Thrombolysis in Myocardial Infarction) в инфаркт-ответственной артерии. По нашему мнению, обобщение этих данных позволит более детально оценить вероятность развития стойких нарушений атриовентрикулярного проведения, требующих имплантации постоянного ЭКС.

### Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют, что в 2,3% случаев острый коронарный синдром сопровождается стойким нарушением АВ проводимости, требующим имплантации постоянного электрокардиостимулятора в течение 7 суток от начала заболевания.

2. На основании полученных данных пациенты с поражением левого коронарного русла, огибающей и передней межжелудочковой артерий в 1,97% случаев имели больший риск имплантации постоянного электрокардиостимулятора нежели группа пациентов, имеющих поражение правой коронарной артерии - 0,3%.

### Список литературы

1. Статистическое обозрение. Ежеквартальный журнал Федеральной службы государственной статистики. - 2011. - №1. - С. 76.
2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction // Circulation 2004. - Vol. 110. - P. 588-636.
3. Alpert J.S. Conduction disturbances: temporary and permanent pacing in patients with acute myocardial infarction. In: Gersh B.J., Rahimtoola S.H., editors

// Acute myocardial infarction. - New York: Chapman and Hall, 1997. - P. 354-367.

4. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) // J Am. Coll. Cardiol, 2004. - Vol.44. - P. 211-221.

5. Antman EM. In Braunwald E, Zipes L, Libby P, Bonow R. ST-elevation myocardial infarction: management // Heart disease: Saunders Company, 2005. - P. 1167-1226.

6. Aplin M, Engstrom T, Vejstrup NG, Clemmensen P, Torp-Pedersen C, Kober L. Prognostic importance of complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction (TRACE Study Group) // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92. - P. 853-856.

7. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2000.- Vol. 21. - P. 1406-1432.

8. Cüneyt Narin, Ahmet Ozkara, Ahmet Soylu, Erdal Ege, Akif Düzenli, Ali Sarigül, Mehmet Yeniterzi. The Effect of Coronary Revascularization on New-Onset Complete Atrioventricular Block Due to Acute Coro-

nary Syndrome // The Heart Surgery Forum. - 2009.- Vol. 12. - P. 30-34.

9. Goldberg R.J., Zevallos J.C., Yarzebski J., Alpert J.S., Gore J.M., Chen Z. et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block (the Worcester Heart Attack Study) // Am. J. Cardiol. - 1992. - Vol. 69. - P. 1135-1141.

10. Ganz L.I., Antman E.M. Cardiac arrhythmias during acute myocardial infarction // Management of cardiac arrhythmias, 2004. - P. 419-426.

11. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149. - P. 670-674.

12. Rosenfeld L.E. Bradyarrhythmias, abnormalities of conduction, and indications for pacing in acute myocardial infarction // Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. Cardiol. Clin. - 1988. - Vol. 6(1). - P. 49-61.

13. Spencer F.A., Jabbour S., Lessard D., Yarzebski J., Ravid S., Zaleskas V. et al. Two-decade-long trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective // Am. Heart J. - 2003. - Vol. 145. - P. 500-507.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

## Ошибки в клинической онкологии

Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга



768 с., 2009 г.  
Цена 1045 руб.

- В третьем издании «Ошибки в клинической онкологии», значительно переработанном и дополненном, наряду с изложением наиболее типичных стратегических и тактических ошибок в практике врачей при активном выявлении, первичном обращении больных, диагностике и лечении злокачественных опухолей, авторы впервые представили необходимые алгоритмы мероприятий при первичной и уточняющей диагностике, а также выбора оптимального метода лечения опухолей почти всех локализаций, то есть реальные пути предупреждения ошибок в клинической онкологии. В общей части представлены разделы, посвященные ошибкам врачей при лучевой, эндоскопической и морфологической диагностике онкологических заболеваний, в анестезиологическом обеспечении и интенсивной терапии, в медицинской и социально-трудовой реабилитации. Особое внимание уделено деонтологическим ошибкам в онкологии с учетом современных требований здравоохранения. В основу изложения частных глав положен принцип онкологического радикализма при планировании и проведения хирургического, комбинированного и комплексного лечения.
- Книга рассчитана на онкологов, хирургов, урологов, гинекологов, оториноларингологов, ортопедов, эндоскопистов, стоматологов-хирургов и других специалистов общей лечебной сети.

### Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: (495) 921-39-07.

Книга-почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74.

e-mail: [bookpost@geotar.ru](mailto:bookpost@geotar.ru)

Интернет-магазин: [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru),  
[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)

Оптовая продажа. Тел./факс: (495) 921-39-07.

e-mail: [iragor@geotar.ru](mailto:iragor@geotar.ru)

Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:

НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи) вход в магазин со стороны Детского парка. Тел.: 8 (916) 877-06-84;

м. «Новокосинская», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.

м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства «ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов,  
Р.Р. Фаязов, Р.Б. Сагитов, Р.М. Сахаутдинов**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра факультетской хирургии с курсом колопроктологии,  
кафедра хирургии с курсом эндоскопии  
Городская клиническая больница №22, г.Уфа

**Тимербулатов Махмуд Вилевич**, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии, д-р мед. наук, профессор,  
**Тимербулатов Шамиль Вилевич**, доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИПО, канд. мед. наук,  
**Фаязов Радик Радифович**, завуч кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИПО, д-р мед. наук, профессор,  
**Сагитов Равиль Борисович**, зав. отделением эндоскопии, канд. мед. наук,  
**Сахаутдинов Ринат Маратович**, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии,  
450106, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Батырская, д. 39/2,  
тел. 8 (347) 255-21-75,  
e-mail: ufaendo@yandex.ru

Представлен анализ результатов обследования 296 больных с тяжёлой абдоминальной патологией в сочетании с синдромом интраабдоминальной гипертензии и изучения физических параметров брюшной полости у 30 больных при выполнении видеолапароскопических операций. Авторами выделены три характеристики объёма брюшной полости: резервный, максимальный и физиологический, являющиеся индивидуальными показателями и зависящими от пола, возраста, конституции. Предложен комплекс лечебных мероприятий, связанный с тремя основными компонентами объёма брюшной полости.

**Ключевые слова:** объём брюшной полости, интраабдоминальная гипертензия, лапароскопическая операция.

## ETIO-PATHOGENETIC ASPECTS AND TREATMENT POLICY OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION

**M.V. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov, R.R. Fayazov,  
R.B. Sagitov, R.M. Sakhautdinov**

Bashkir State Medical University, Chair of Faculty Surgery with Coloproctology Course,  
Surgery Chair with Endoscopy Course  
City Clinical Hospital №22, Ufa

The examination results of 296 patients suffering from severe abdominal pathology in combination with intra-abdominal hypertension are analyzed in the article. Physical parameters of the abdominal space of 30 patients during video-laparoscopic operations are studied. 3 volume characteristics of the abdominal space are given by the article writers: reserve volume, maximal volume and physiologic volume, all of them being individual marks depending on sex, age and body type. The package of measures directed on the 3 main abdominal space components is proposed.

**The key words:** abdominal space volume, intra-abdominal hypertension, laparoscopic operation.

### Введение

Эндовидеолапароскопические операции в настоящее время нашли широкое распространение

в хирургическом лечении заболеваний органов брюшной полости, для некоторых из них - в качестве «золотого стандарта». В последние годы лапа-

роскопические операции активно внедряются в экстренную абдоминальную хирургию [1,3].

Преимущества лапароскопической хирургии достаточно очевидны, доказаны на огромном клиническом материале, в то же время данному методу присущи не только «классические», но и специфические осложнения [4].

Отличительной особенностью лапароскопической хирургии является выполнение оперативных вмешательств в условиях напряжённого пневмоперитонеума.

Брюшную полость с её содержимым рассматривают как относительно несжимаемое пространство, подчиняющееся гидростатическим законам [6,9,11,13]. Уровень внутрибрюшного давления (ВБД) определяется состоянием диафрагмы, мышц живота (комплаинса брюшной стенки), степенью наполнения полых органов [9,12]. ВБД в норме составляет 0-5 мм рт. ст., при значениях выше 10-12 мм рт. ст. оно считается повышенным, после абдоминальных операций оно колеблется от 3 до 15 мм рт. ст. [10]. Различные органные и мультиорганные нарушения достоверно показаны при искусственном пневмоперитонеуме [5,8,14,15,16,17]. Повышение ВБД замедляет кровоток по нижней полой вене, уменьшает венозный возврат, по прошествии 3 часов после повышения ВБД до 15 мм рт. ст. имеется транслокация бактерий в течение 60 минут [7].

### **Цель исследования**

Разобрать корректный комплекс лечебных мероприятий для пациентов с синдромом интраабдоминальной гипертензии с учетом трех основных компонентов объема брюшной полости.

### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 296 больных с тяжелой абдоминальной патологией в сочетании с синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАТ). Основными причинами явились: острая обтурационная кишечная непроходимость в 25%, осложнения гастродуоденальных язв - 15,6%, травмы органов брюшной полости - 13,2%, острая спаечная кишечная непроходимость - 12,1%, острые нарушения мезентериального кровообращения - 12%, перитонит - 11,8%, прочие заболевания - в 9,7% случаев. Как известно, критериями СИАТ считаются следующие признаки: ВБД > 15 мм рт. ст., ацидоз ( $pH < 7,2$ ) и наличие одного и более из следующих признаков: гипоксемия; повышение ЦВД и/или давления заклинивания лёгочной артерии; гипотония и/или снижение сердечного выброса; олигоурия; улучшение состояния после декомпрессии. Однако клинический опыт показывает, что у части больных только мониторинг ВБД не позволяет объективно оценить тяжесть состояния и динамику патологического процесса. Влияние избыточного внутрибрюшного давления на тяжесть состояния больных вариабельно и во многом зависит от индивидуальных особенностей конкретного больного. В этой группе больных более значимым критерием является уровень абдоминального пер-

фузионного давления, определяемого как разница между средним артериальным и внутрибрюшным давлениями. Клинически значимыми показателями абдоминального перфузионного давления являются значения меньше 50 мм рт. ст.

Для определения значения индивидуальных анатомо-функциональных особенностей проведено изучение физических параметров брюшной полости при выполнении видеолапароскопических операций у 30 больных. Непосредственно для измерения вводимого объёма углекислого газа в брюшную полость использовали эндоскопический инсуффлятор  $CO_2$  «Азимут». Данный прибор позволяет устанавливать параметры заданного давления  $CO_2$ , снабжён датчиком реального внутрибрюшного давления в миллиметрах ртутного столба. Имеется датчик определения объёма в литрах вводимого в брюшную полость газа  $CO_2$  от начала инсуффляции и регулятор скорости введения углекислого газа в брюшную полость в литрах в 1 минуту.

Методика измерения заключалась в следующем. После введения лапароскопа производили наложение пневмоперитонеума при помощи инсуффлятора  $CO_2$ , давление устанавливали на уровне 14 мм рт. ст., скорость подачи газа - 18-30 л/мин. Измерялся объём в литрах введённого в брюшную полость  $CO_2$  до уровня 14 мм рт. ст. После завершения всех этапов лапароскопической операции пневмоперитонеум полностью устранялся, показания счётчика газа, введённого в брюшную полость, обнулялись, заново производилось наполнение брюшной полости газом  $CO_2$  и при окончании действия миорелаксантов производилось измерение объёма в литрах. Третье измерение газа, введённого в брюшную полость, проводилось при активном натуживании больными передней брюшной стенки.

### **Результаты и обсуждение**

Возраст больных колебался от 20 до 73 лет, масса тела - от 47 до 93 кг (в среднем  $71,23 \pm 4,8$  кг). Объём введённого в брюшную полость  $CO_2$  до уровня 14 мм рт. ст. после введения миорелаксантов в среднем составил  $6,19 \pm 1,43$  л (колебания от 3,3 до 9,8 л), объём введённого  $CO_2$  в брюшную полость при окончании действия миорелаксантов в среднем -  $4,32 \pm 1,32$  (колебания от 1,5 до 7,4 л), при активном напряжении передней брюшной стенки объём  $CO_2$  в среднем составил  $0,66 \pm 0,038$  л (колебания от 0,1 до 1,6 л).

Таким образом, объём введённого газа в брюшную полость в условиях миорелаксации можно считать максимальным объёмом брюшной полости ( $V_1$ ), объём при окончании действия миорелаксантов как физиологический объём ( $V_2$ ) и объём газа при активном напряжении передней брюшной стенки как минимальный (давление максимального выдоха) объём брюшной полости ( $V_3$ ). Как уже было отмечено, показатели объёма брюшной полости довольно широко варьируют: при максимальном объёме - в 2,96 раза, физиологическом - в 4,93 раза и минимальном - в 16 раз. Указанные колебания подтверждают выраженную индивидуальную зависимость различных

объемов брюшной полости у человека, в большей степени выраженную в физиологических (нормальных) условиях и низкую в условиях искусственного (внешнего) воздействия. Необходимо также отметить, что анализируемые объёмы брюшной полости зависели от массы тела, конституциональных особенностей, возраста, пола, выраженности и тяжести патологических состояний. Кроме того, для каждого организма важной является не абсолютная величина того или иного вида объёма, а разница между ними или их соотношение.

При анализе полученных данных оказалось, что существуют достоверные различия указанных параметров в двух группах больных, имеющих значимые различия массы тела: I группа с массой тела  $54,28 \pm 3,44$  кг и II группа -  $87,6 \pm 4,72$  кг. В указанных двух группах выявлены статистически достоверно различаемые показатели объёмов брюшной полости, последние были достаточно постоянными для каждой из групп.

Как уже было отмечено, большое значение имеет разность (или соотношение) показателей объёмов брюшной полости, что может свидетельствовать о функциональных возможностях реакции брюшной полости к растяжению в различных, в том числе патологических условиях. Данная характеристика может быть определена как резервный объём ( $V_r$ ) брюшной полости и определяется как разница между максимальным и физиологическим объёмами:  $V_r = V_1 - V_2$  и в среднем составил  $1,87$  л ( $1,87 \pm 0,45$  л). Более универсальным было бы определить характеристику в виде соотношений объёмов - как коэффициент резервного объёма брюшной полости ( $K_r$ ):  $K_r = V_1 / V_2$ , в среднем его показатель у обследованных больных составил  $1,42$  ( $1,42 \pm 0,23$ ). Из этих данных следует, что чем больше  $V_r$  и  $K_r$ , тем более выражены функциональные (резервные) возможности брюшной полости к растяжению, что особенно важно при развитии различных патологических процессов (перитонит, острая кишечная непроходимость, отёк внутренних органов, обширные забрюшинные гематомы, опухоли и др.). Выполнять лапароскопические операции в условиях напряжённого пневмоперитонеума также оптимально при показателях  $K > 1,42$ . Показатели  $K_r$  у обследуемых больных также заметно колебались от  $1,19$  до  $1,54$ . В качестве дополнительной характеристики можно также определить так называемый максимальный резервный объём брюшной полости ( $V_{mr}$ ) по формуле:  $V_1 - V_3$ , или коэффициент максимального резервного объёма ( $K_{mr}$ ), определяемый как соотношение указанных объёмов:  $V_1 / V_3$ . По нашим данным,  $V_{mr}$  в среднем составляет  $5,53$  л ( $5,53 \pm 0,65$ ), а  $K_{mr}$  -  $9,37$  л ( $9,3 \pm 2,1$ ). По-видимому, последние показатели будут более ценными при наличии патологических процессов в органах брюшной полости, влияющих на вторичные изменения объёма брюшной полости.

Вышеперечисленные показатели в двух группах больных в зависимости от массы тела выглядели следующим образом: во II группе  $V_r$ - $1,92$  л;  $K_r$ - $1,28$ ;  $V_{mr}$ - $7,36$ ;  $K_{mr}$ - $6,33$  и соответственно в I группе -  $1,66$ ;  $1,63$ ;  $3,77$ ;  $10,39$ . Из этих данных следует, что резерв-

ные возможности растяжения стенок живота и, следовательно, увеличения объёма брюшной полости больше в группе с малой массой тела.

Представлял интерес расчёт объёмов на единицу массы тела больных, полагая, что данный показатель индивидуален и достаточно постоянен для конкретного человека. Соотношения расчётных объёмов на килограмм массы тела были следующие: в первой группе  $V_1/m$  -  $0,073$  л/кг;  $V_2/m$  -  $0,046$  л/кг;  $V_3/m$  -  $0,087$  л/кг, во второй группе  $V_1/m$  -  $0,096$  л/кг;  $V_2/m$  -  $0,782$  л/кг;  $V_3/m$  -  $0,0154$  л/кг и суммарно без дифференцировки массы тела соответственно  $0,0869$ ;  $0,0606$  и  $0,009$  л/кг. Полученные данные могут служить определённым ориентиром при наложении пневмоперитонеума.

Исходя из вышесказанного, объём брюшной полости определяется следующими тремя компонентами (факторами): 1. фактор мышц брюшной стенки; 2. фактор состояния органов брюшной полости; 3. фактор диафрагмы.

По нашей классификации полостей человеческого организма [2], брюшная полость относится к типам полостей со значительными возможностями изменения объёма. Таким образом, стабилизация физических параметров объёма брюшной полости и, следовательно, нормализация внутрибрюшного давления может осуществляться путём воздействия на вышеприведённые компоненты объёма брюшной полости.

Основные методы по устранению синдрома интраабдоминальной гипертензии, применяемые нами, следующие:

1) Мероприятия, направленные на первый компонент объёма брюшной полости. Необходимо отметить, что мышцы брюшной полости, как и диафрагма, являются важным звеном в осуществлении внешнего дыхания, способствуют регуляции кровообращения.

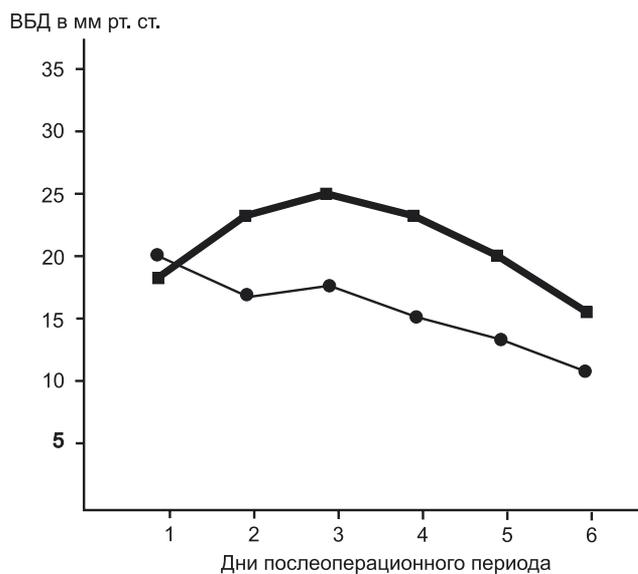
1а. Методы, обеспечивающие включение «физиологического» резерва мышц брюшной стенки. Сюда относится адекватное обезболивание, исчерпывающая, при необходимости - этапная санация брюшной полости у больных с разлитым перитонитом. Методом выбора при отсутствии СИАГ III-IV степеней (абдоминального компартмент-синдрома), при перитоните с нашей точки зрения является первичная и при необходимости - программированная лапароскопическая санация брюшной полости. При СИАГ III-IV степени использовали методику открытых санаций брюшной полости - лапаростомий. После декомпрессивной лапаротомии санации брюшной полости края лапаротомной раны приближали друг к другу провизорными кожными швами после изоляции петель кишечника синтетической плёнкой или замком-молнией, имеющей дополнительные вставки-застёжки. Степень натяжения краёв операционной раны при сопоставлении определяли по уровню внутрибрюшного давления в мочевого пузыря на уровне не более  $15$  мм рт. ст.

2а. При отсутствии показаний к экстренной или срочной лапаротомии (острый неинфицированный панкреатит, забрюшинные гематомы и др.) исполь-

зовали методику консервативной терапии СИАГ (Способ лечения синдрома интраабдоминальной гипертензии. Положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке №2009103385114 от 06.05.2010), которая заключается в проведении искусственной вентиляции лёгких, управляемой миорелаксации мышц брюшной стенки, продлённой перидуральной анестезии. Эффективность разработанного способа оценивали на основании следующих критериев: мониторингирование внутрибрюшного давления (положительный результат при показателях давления не выше 15 мм рт. ст.), определение абдоминального перфузионного давления (не менее 50 мм рт. ст., оптимальные показатели 70-75 мм рт. ст.), рН крови больше 7,2, лактата крови (в норме  $1,56 \pm$  моль/л) тяжести состояния больных по системе АРАСНЕ-П.

Данная методика лечения СИАГ применялась у 53 больных, в 49 случаях был получен положительный результат (92,4%), 4 больным выполнена лапаротомия ввиду нарастания ВБД и признаков органной дисфункции или полиорганной недостаточности.

2) Мероприятия, относящиеся к данной группе, включают в себя методы по декомпрессии желудочно-кишечного тракта и снятию отёка органов, брыжейки и забрюшинной клетчатки. Наиболее эффективным способом декомпрессии является назоинтестинальная интубация кишечника (рис. 1), которая выполнялась при экстренной лапаротомии после санации брюшной полости. Конверсию на лапаротомию осуществляли при необходимости интубации кишечника и в процессе лапароскопической санации брюшной полости, поскольку назоинтестинальная декомпрессия технически трудно осуществима во время лапароскопии.



**Рис. 1. Динамика внутрибрюшного давления после интубации (тонкая линия) и без неё (широкая линия)**

Из вышеприведённых данных следует, что назоинтестинальная интубация является эффективным

методом снижения ВБД. При острой толстокишечной непроходимости в нашей клинике используются различные методы декомпрессии: трансанальное проведение интубационного зонда, фиброколоноскопическая декомпрессия с оставлением декомпрессионного зонда, эндоскопическая туннелизация (лазерная, тубусом эндоскопа) с декомпрессией и дренированием толстой кишки. Во время оперативных вмешательств мы используем разработанный в нашей клинике способ (Патент РФ №2395237) декомпрессии толстой кишки, заключающийся в промывании толстой кишки при помощи сорбентов закрытой ирригационно-аспирационной автоматической системы.

Для снятия отёка органов, забрюшинной клетчатки включали проведение внутривенной противоотёчной инфузии, отказ от агрессивной инфузионной терапии, которая сама по себе может стать причиной СИАГ или усугублять его течение, активной антибактериальной, противовоспалительной терапии, стимуляции функции почек, применение эфферентных методов, пункции и эвакуации патологических экссудатов, жидкостей и др.

3) В патогенезе СИАГ респираторные нарушения являются наиболее ранними признаками данного патологического процесса и остаются труднокорректируемыми. Несмотря на то, что дыхательная система обладает большим запасом компенсаторных возможностей, появление одышки может служить первым признаком повышения ВБД. Смещение диафрагмы в сторону грудной полости приводит к уменьшению дыхательного объёма и функциональной остаточной ёмкости лёгких, коллабироваию альвеол базальных отделов и появлению ателектазов. Резко изменяются вентиляционно-перфузионные соотношения из-за нарушений вентиляции и гемодинамики, развивается гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз по данным кислотно-основного состояния. Поэтому компенсация вспомогательной дыхательной функции диафрагмы при СИАГ осуществляется путём подбора оптимального режима респираторной поддержки, искусственной вентиляции лёгких, в том числе методов неинвазивной вентиляции.

### **Заключение**

Таким образом, брюшную полость можно отнести к типу полостей человеческого организма, характеризующуюся значительными возможностями изменения объёма (до 3 раз). Различные параметры объёма брюшной полости широко варьируют, являются индивидуальными показателями и зависят от пола, возраста и конституции. Их необходимо учитывать при выполнении эндовидеолапароскопических оперативных вмешательств, а также в прогнозировании развития синдрома интраабдоминальной гипертензии.

Лечебная тактика при СИАГ основывается на учёте основных этиопатогенетических звеньев синдрома и направлена, прежде всего, на снижение ВБД, коррекцию абдоминального перфузионного давления с учётом трех компонентов (факторов) объёма брюшной полости.

**Список литературы**

1. Абдуллаев Э.Г., Феденко В.В., Ходос Г.В. Диагностические ошибки, осложнения, непредвиденные ситуации при использовании традиционной лапароскопии и видеолапароскопии в экстренной хирургии // Эндоскоп. хирургия. - 2002. - №5. - С. 27-33.
2. Тимербулатов Ш.В. Синдромы внутриполостной и внутриорганной гипертензии. Патофизиологические и клинические аспекты // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №2. - С. 32-38.
3. Хатьков И.Е., Ходос Г.В., Панкратов А.А., Жданов А.В. Методология внедрения малоинвазивных технологий в экстренную хирургию // Эндоскоп. хирургия. - 2009. - №5. - С. 52-59.
4. Шевченко Ю.Л. Щадящая хирургия (избранные главы). - М: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 320 с.
5. Barba C.A. The intensive care unit as an operating room // Surg. Clin. North Am. - 2000. - Vol. 80(3).
6. Cheatham M.L., Safcsak K. Intraabdominal pressure a revised method for measurement // J. Amer. Coll. Surg. - 1998. - Vol. 186. - P. 594-595.
7. Eleftheriadis E., Kotzampassi K., Papabnotas K. et al. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats // World J. Surg. - 1996. - Vol. 20. - P. 11-16.
8. Ho K.W., Joynt G.M., Tan P. A comparison of central venous pressure and common iliac venous pressure in critically ill mechanically ventilated patients // Crit. Care Med. - 1998. - Vol. 26. - P. 461-464.
9. Iberti T.J., Lieber C.E., Benjamin E. Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral

bladder catheter: clinical validation of the technique // Anesthesiology. - 1989. - Vol. 70. - P. 47-50.

10. Kron I.I., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration // An. Surg. - 1984. - Vol. 199 (1). - P. 28-30.

11. Lacey S.R., Bruce J., Brooks S.P. et al. The different merits of various methods of indirect measurement of intraabdominal pressure as a guide to closure of abdominal wall defects // J. Ped. Surg. - 1987. - Vol. 22. - P. 1207-1211.

12. Malbrain M.L.N.G. Abdominal pressure in the critically ill: Measurement and clinical relevance // Intens. Care Med. - 1999. - Vol. 25. - P. 1453-1458.

13. Overholt R.H. Intraperitoneal pressure // Arch. Surg. - 1931. - Vol. 22. - P. 691-703.

14. Pickhardt P.J., Shimony J.S., Heiken J.P. et al. The abdominal compartment syndrome: CT findings // Amer. J. Rent. - 1999. - Vol. 173. - P. 575-579.

15. Richardson D., Wasserman A., Patterson J. General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension // J. Clin. Invest. - 1961. - Vol. 40. - P. 31.

16. Rubinson R.M., Vasco J.S., Doppman J.L., Morrow A.G. Inferior caval obstruction from increased intra-abdominal pressure // Arch. Surg. - 1967. - Vol. 94. - P. 766-770.

17. Wachberg R.H., Sebastiano L.L., Levine C.D. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure // Abdom. Imaging. - 1998. - Vol. 23 (1). - P. 99-102.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

## Пожилой хирургический больной

А.С. Бронштейна, О.Э. Луцевича, В.Л. Ривкина, А.В. Зеленина



272 с., 2012 г.  
Цена 520 руб.

- В руководстве, написанном ведущими сотрудниками Центра эндохирургии и литотрипсии (ЦЭЛТ) и Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, представлены основные теории старения и характеристика контингента плановых хирургических больных старше 60 лет. В развитых странах мира число таких пациентов в хирургических стационарах составляет около 40% от общего количества пациентов и постоянно растет, причем у таких больных часто наблюдаются сочетанные патологии. Описаны особенности клиники и течения основных хирургических заболеваний у лиц старше 60 лет, и на основании опыта и анализа более 2 тыс. операций у пожилых и старых больных предложены оптимальные методики лечения наиболее частой возрастной хирургической патологии: коронарная ангиопластика при ишемической болезни сердца, стентирование суженных каротидных артерий, миниинвазивное лечение варикозной болезни вен, лапароскопические и комбинированные операции в гастроэнтерологии, урологии и проктологии. Показано, что при адекватной подготовке и анестезии у больных пожилого и старческого возраста возможны любые необходимые им операции, в том числе симультанные при сочетанной хирургической патологии, характерной для этих больных.
- Руководство адресовано практикующим врачам.

### Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: (495) 921-39-07.  
Книга-почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74.  
e-mail: bookpost@geotar.ru  
Интернет-магазин: www.geotar.ru,  
www.medknigaserbis.ru

Оптовая продажа. Тел./факс: (495) 921-39-07,  
e-mail: itagor@geotar.ru  
Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.  
Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:  
НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи) вход в магазин со стороны Детского парка. Тел.: 8 (916) 877-06-84;  
м. «Кольцово», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.  
м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства «ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ БОЛЬНОГО НА ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЙ В СОДЕРЖАНИИ МАРКЕРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ

**Х.Х. Ганцева, Д.М. Габитова, Л.Т. Сулейманова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней

**Ганцева Халида Ханафиевна**, зав. кафедрой внутренних болезней, д-р мед. наук, профессор,  
**Габитова Дильбар Марсельевна**, доцент кафедры внутренних болезней, канд. мед. наук,  
**Сулейманова Лилия Тагировна**, врач-терапевт Клиники БГМУ,  
450000, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,  
тел. 8 (347) 272-11-60,  
e-mail: Dilbar.Gabitova@mail.ru

*В норме иммунный ответ развивается лишь на чужеродные или измененные собственные антигены. Старение и некоторые заболевания приводят к тому, что появляются антитела, направленные против собственных тканей, которые воспринимаются как чужеродные ткани, как антигены, развиваются аутоиммунные реакции. В статье представлены данные о двадцати четырех естественных аутоантителах к одному или нескольким антигенам той или иной органной направленности [2].*

**Ключевые слова:** аутоантитела, ранняя диагностика, иммунодиагностика, цитоплазматический антиген, мембранный антиген, онкологические заболевания.

## ASSESSMENT OF THE PATIENT'S ORGANS AND SYSTEMS BASED ON CHANGES IN THE CONTENT OF AUTOANTIBODY MARKERS

**Kh. Kh. Gantseva, D.M. Gabitova, L.T. Suleymanova**

Bashkir State Medical University, Chair of Internal Medicine

*In a normal immune response develops only to foreign antigens or modified their own. Aging and certain diseases lead to the fact that there are antibodies directed against its own tissues, which are perceived as foreign tissue, as antigens, develop an autoimmune reaction. The paper presents data on the twenty-four natural autoantibodies to one or more antigens of a particular organ orientation.*

**The key words:** autoantibodies, early detection, immunodiagnosis, cytoplasmic antigen, membrane antigen, cancer.

Аутоантитела определяются как антитела, направленные против антигенов, присутствующих на собственных клетках, внутри клеток или во внеклеточном пространстве. Аутоантитела могут быть направлены в отношении чрезвычайно широкого спектра антигенов, являющихся компонентами ядра, цитоплазмы, клеточных мембран, белками плазмы, гормонами, ферментами, клеточными рецепторами. В качестве аутоантигенов могут выступать молекулы с различными биохимическими свойствами, включая белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, сахара, стероиды и др. [3,4].

Какое бы отношение ни имели аутоантитела к патологическому процессу, они часто служат его маркерами, имеющими важное диагностическое значение. Так, определение антимитохондриальных антител используется в диагностике первичного билиарного цирроза печени. Прежде для установления диагноза этого заболевания приходилось производить пробную лапаротомию, которая, учитывая возраст и состояние больных, была далеко не безопасной. Аутоантитела, в частности к в-клеткам островков поджелудочной железы, могут иметь и прогностическое значение.

Используемые антигены являются основными мишенями аутоантител, повышенный синтез которых наблюдается при разных формах органной патологии – кардиопатологии (кардиомиопатии, нарушения ритма и др.), печеночной патологии (гепатоз, цирроз печени, вирусные, токсические, алкогольные гепатиты), патологии почек (пиелонефриты, гломерулонефриты), патологии легких (бронхиальная астма, ХОБЛ, туберкулез), патологии желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, гастриты, колиты и др.), тромбоцитопатиях и васкулитах разного генеза, онкологических заболеваниях, органических поражениях нервной системы, нарушениях функций надпочечников, щитовидной железы, поджелудочной железы, предстательной железы, иммуноактивации, иммуносупрессии (иммунодефицитов) [3,4].

При разных формах органной патологии наблюдается стойкий (более 3 недель) подъем сыровоточного содержания аутоантител к одному или нескольким антигенам той или иной органной направленности, зависящей от локализации патологического процесса. Транзиторное одновременное (неспецифическое) повышение сыровоточного содержания аутоантител к самым разным группам антигенов разной органной локализации может наблюдаться при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях независимо от локализации очага инфекции. При затухании острого процесса (например, после адекватного лечения), через 2-4 недели отмечается нормализация показателей теста. Патологические изменения, происходящие в организме, наиболее информативно отражаются не столько в росте сыровоточной концентрации отдельных аутоантител, сколько в изменениях относительных соотношений между многими аутоантителами – изменениях «антительного профиля» [3,4].

Существуют методы группы ЭЛИ-Тест (ЭЛИ-Висцеро-тест, ЭЛИ-Онко-тест и др.), направленные на одновременную количественную оценку относительных изменений в содержании множества естественных аутоантител, позволяют системно оценить такие изменения. Для наглядной оценки изменений относительного содержания аутоантител индивидуальное содержание разных аутоантител выражается графически, в виде гистограмм. Каждый столбик гистограммы отражает индивидуальные отклонения иммунореактивности аутоантител определенной специфичности от индивидуального среднего уровня иммунореактивности данного пациента (выраженные в % от суммарного среднего) [3,4].

С его помощью производится определение сыровоточного содержания аутоантител, направленных к следующим антигенам:

Антитела к ds-ДНК. Аутоантитела к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК) [3]. Анти-dsДНК является одним из видов антиядерных антител. Данные антитела высокоспецифичны для системной красной волчанки (СКВ), но также могут встречаться и при других диффузных заболеваниях соединительной ткани, только значительно реже и в более низких концентрациях. Уровень анти-dsДНК антител у

пациентов с СКВ напрямую коррелирует с концентрацией IgG-содержащих циркулирующих комплексов (ЦИК), которые в повышенной концентрации присутствуют в почечных клубочках у больных СКВ при тяжелой почечной патологии. Двуспиральная ДНК обладает способностью связываться с базальной мембраной почечных клубочков, что вызывает образование иммунных комплексов непосредственно в самих клубочках. Накопление иммунных комплексов ведет к активации комплемента и как следствие – к развитию воспаления и повреждению тканей. Показания к назначению: диагностика системной красной волчанки, мониторинг состояния, прогноза и контроля терапии у пациентов СКВ. Низкие титры определяются при дерматомиозите, болезни Шегрена, ревматоидном артрите; склеродермии; хроническом/активном гепатите [3,4].

Антитела к b2-Гликопротеину 1  $\beta$ -2-гликопротеин 1 (аполипопротеин Н) является кофактором, необходимым для взаимодействия антифосфолипидных антител с фосфолипидами. Установлено, что присутствие в крови именно  $\beta$ -2-гликопротеин 1 зависимых антител к кардиолипину ассоциируется с развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). В то же время при различных инфекционных заболеваниях могут образовываться  $\beta$ -2-гликопротеин 1 независимые антитела к кардиолипину, наличие которых очень редко приводит к тромбозам и тромбозам, характерным для АФС. Именно поэтому обнаружение антител к кардиолипину в сыворотке крови одновременно с антителами к  $\beta$ -2-гликопротеину 1 повышает специфичность диагностики АФС. Показания к назначению: диагностика антифосфолипидного синдрома (необъяснимые тромбозы, тромбозы, тромбоцитопении, упорное невынашивание беременности), системная красная волчанка (СКВ) и другие инфекционно-воспалительные и аутоиммунные процессы [3,4].

Антитела к Fc-Ig - Фрагмент молекул иммуноглобулинов; избыток антител к нему часто указывает на воспалительные процессы любой локализации [3,4]. Ревматоидный фактор - это аутоантитела IgM к Fc-фрагменту IgG. В сыворотке ревматоидный фактор обычно присутствует в виде комплекса с IgG. В низком титре (до 1:80) ревматоидный фактор выявляется у 5% здоровых лиц моложе 60 лет и у 30% - старше 80 лет. Более чем у 75% больных ревматоидным артритом титр ревматоидного фактора в реакции латекс-агглютинации превышает 1:80. В высоком титре ревматоидный фактор выявляется у больных с тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом. Ревматоидный фактор не специфичен для ревматоидного артрита и выявляется при других аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, инфекционном эндокардите, некоторых хронических заболеваниях печени и идиопатическом фиброзирующем альвеолите [3,4].

Антитела к CoM-0.2 - Мембранный антиген миокардиоцитов; избыток антител к нему часто указывает на дегенеративные изменения в миокарде [3,4].

Антитела к миокарду появляются при миокардитах, идиопатической дилатационной кардиомиопатии, ревматическом миокардите и синдроме Дресслера. Могут использоваться для диагностики этих заболеваний, однако титр не отражает клиническую активность. Установлено, что основными аутоантигенами, с которыми реагируют антикардиальные антитела, являются а- и b-тяжелые цепи миозина. Последняя изоформа содержится исключительно в миокарде. Антимиозиновые антитела обнаруживаются у 25-46% больных вирусным миокардитом и ДКМП, что значительно чаще, чем у здоровых (4%) и больных другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (4%). Кардиоспецифичность анти-а-миозиновых антител и их специфичность для ДКМП была подтверждена целым рядом клинических исследований [3,4].

Антитела к b1-Адренорецепторам - Кардиальная изоформа адренорецепторов; избыток антител к нему часто указывает на изменения в автономной нервной системе сердца и нарушение ритма сердечных сокращений (редко – на дилатационную кардиомиопатию). Они обнаруживаются у 30-40% больных ДКМП и лишь у 12-15% больных ИБС и клапанными пороками сердца, не встречаясь у здоровых [3,4]. В эксперименте показана способность этих антител оказывать на кардиомиоциты стойкий положительный хронотропный эффект. Обладая, таким образом, определенными свойствами b-агонистов, они способны вызывать устойчивую стимуляцию b1-рецепторов, которая может поддерживать тахикардию и способствовать развитию аритмий, что и было отмечено в клинике P. Chiale с соавторами (1995).

Антитела к TrM-03 - Мембранный антиген тромбоцитов; изменения в содержании антител к нему часто указывают на тромбоцитопатию и изменения в системе свертывания крови [8]. Считается, что местом приложения этих антител наиболее часто являются гликопротеины IIa-IIIb – антигены, расположенные на наружной поверхности мембраны тромбоцитов. Связывание антител с тромбоцитами ведет к уменьшению продолжительности их жизни, нарушению функций и в итоге – к уменьшению количества тромбоцитов в периферической крови. В крови антитела к тромбоцитам появляются при следующих заболеваниях: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения новорожденных, тромбоцитопеническая геморрагическая пурпура, часто при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка) [8].

Антитела к ANCA - Цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов; избыток антител к нему часто указывает на воспалительные изменения в стенках сосудов (вакулиты малых сосудов) [3,4]. ANCA вовлекается в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия сосудов. Это приводит к продукции провоспалительных цитокинов и развитию иммунопатологического процесса. Антитела к цитоплазме нейтрофилов выявляются при гранулематозе Вегенера (вакулит мелких сосудов, про-

являющийся обычно пневмонией, синуситами и гематурией), а также при других формах васкулитов – узелковом периартериите, синдроме Чарга–Штраусса, некротизирующем быстро прогрессирующем гломерулонефрите [3,4].

Антитела к KiM-05 - Мембранный антиген клеток клубочков почек; избыток антител к нему часто указывает на дегенеративные изменения в паренхиме почек [3,4]. Накопление антител против антигенов базальной мембраны клубочка (БМК), реагирующих с эпитопами на молекулах коллагена IV типа, приводит к фиксации и активации компонента. Заболевание почек, обусловленное образованием аутоантител против антигенов базальной мембраны, наблюдается, главным образом, при следующих состояниях: при сочетании гломерулонефрита и легочного кровотечения, вызванном анти-БМК-антителами (синдром Гудпасчера); при идиопатическом серповидном гломерулонефрите, вызванном действием анти-БМК-антител (без легочного кровотечения) и при идиопатическом тубулоинтерстициальном нефрите, обусловленном образованием анти-БМК-антител. Также повышение антител может быть признаком изменений в паренхиме почек (острые и хронические воспалительные заболевания почек, мочекаменная болезнь, опухолевый процесс) [3,4].

Антитела к LuM-02 - Мембранный антиген клеток эндотелия альвеол; избыток антител к нему часто указывает на дегенеративные изменения в паренхиме легких [3,4]. Синдром Гудпасчера – аутоиммунное заболевание, характеризующееся присутствием АТ к коллагену типа IV с  $\alpha$ -3-цепью (Гудпасчера Ag). Указанный Ag входит в состав базальной мембраны почечных клубочков и альвеолярной мембраны, поэтому основными клиническими проявлениями синдрома Гудпасчера выступают легочное кровотечение и прогрессирующий гломерулонефрит [3,4].

Антитела к KiS-07 - Цитоплазматический антиген клеток клубочков почек; избыток антител к нему указывает на изменения в ткани почек (часто воспалительного генеза) [3,4]. Наличие среди естественных нефротропных аутоантител повышенной продукции цитозольных аутоантител свидетельствует о ранних стадиях заболевания пиелонефрита, характеризующихся больше функциональными, обратимыми процессами. Позволяет выявлять патологические изменения в органах мочевой системы еще на доклиническом уровне, что особенно важно для детей с высоким риском развития пиелонефрита, а также прогнозировать вероятность развития рецидивов заболевания у пациентов с уже манифестировавшим заболеванием [2,3,4].

Антитела к LuS-06 - Цитоплазматический антиген клеток эндотелия альвеол; избыток антител к нему указывает на изменения в легких (часто воспалительного генеза). В одном из исследований W. Wallace и соавт. (1994) обнаружили при ИФА более чем в 80% случаев наличие в плазме циркулирующих аутоантител к протеину легочной ткани массой 70-90 kDa. Иммуногистохимическое исследование показало, что этот протеин локализован на эпителиальных клетках

альвеол, которые, возможно, и являются основной мишенью при аутоиммунной атаке. В последующем эти авторы продемонстрировали идентичность данного аутоантигена белковым молекулам, экспрессируемым на альвеолоцитах 2-го типа. В исследовании G. Nacos и соавт. выявлено, что в качестве аутоантигена может выступать и нативный коллаген: у 81% пациентов с ИФА обнаруживали антитела к коллагенам I, II, III, IV типов и к составляющим их цепям. Кроме того, показано, что существует обратная связь между длительностью развития заболевания и уровнем аутоантител к коллагенам I и III типов. Развитие реакций к аутоантигенам может быть результатом повышения их экспрессии на клеточных мембранах вследствие действия неизвестных повреждающих агентов: органической и неорганической пыли, лекарств, вирусной инфекции [11].

Антитела к GaM-02 - Мембранный антиген клеток стенки желудка; избыток антител к нему часто указывает на дегенеративные изменения в стенке желудка (гастрит, язва, опухолевый процесс). Образование антител к париетальным клеткам желудка или внутреннему фактору Кастла характерно для В12-дефицитной анемии (пернициозная или злокачественная анемия) - группа заболеваний, характеризующихся дефицитом поступления цианкобаламина (витамина В12) или нарушением его метаболизма. Антитела к париетальным клеткам выявляются в 80-90% случаев пернициозной анемии, которая в большинстве случаев сочетается с фундальным гастритом и ахлоргидрией. Кроме того, данные антитела можно обнаружить у 25-30% больных аутоиммунным тиреоидитом и у 2-5% здоровых людей [3,4].

Антитела к ItM-07 - Мембранный антиген клеток стенки тонкого кишечника; избыток антител к нему часто указывает на воспалительные изменения в стенке тонкой кишки (дуоденит, илеит) [3,4]. Антитела к тканевой транслютаминазе являются высокочувствительным маркером целиакии - аутоиммунного заболевания, сопровождающегося поражением слизистой тонкого кишечника, которое провоцируется употреблением в пищу продуктов из злаков, содержащих глютеин. Антитела, которые обладают высокой специфичностью к этому заболеванию, выявляют у 95-100% пациентов с целиакией. Выявленные аутоантитела могут отмечаться при других воспалительных заболеваниях тонкой кишки [3,4].

Антитела к HeS-08 - Цитоплазматический антиген гепатоцитов [3]. АТ к цитоплазматическому антигену печени 1 типа - выявляются при любом типе хронического аутоиммунного гепатита, титр этих антител коррелирует с активностью процесса. Показания к назначению: диагностика аутоиммунных гепатитов, первичного билиарного цирроза печени, повышение трансаминаз с невыясненной причиной, скрининговое обследование пациентов с хроническим гепатитом В и С перед началом терапии интерфероном. Интерпретация результатов: Выделяют два типа аутоиммунного гепатита, АИН-1 и АИН-2. Первый тип встречается значительно чаще второго, поражает людей всех возрастных групп, второй тип

поражает преимущественно детей и молодых лиц. Протекает тяжелее АИН-1, быстро прогрессирует с исходом в цирроз печени (у 82% больных в течение 3 лет) [3,4].

Антитела к HMMP - Мембранный антиген митохондрий гепатоцитов [3,4]. Антимитохондриальные антитела, направлены против ферментов окислительного фосфорилирования внутренней мембраны митохондрий. Избыток антител к нему часто указывает на дегенеративные изменения в паренхиме печени. Высокочувствительный и специфичный маркер первичного билиарного цирроза, могут выявляться при прогрессирующей системной склеродермии [3,4].

Антитела к инсулину. Аутоиммунные антитела к инсулину представляют собой один из видов аутоантител, наблюдающихся при аутоиммунном поражении островкового аппарата поджелудочной железы, характерном для инсулинозависимого диабета 1А типа.

Развитие аутоиммунной патологии бета-клеток поджелудочной железы связано с генетической предрасположенностью (при модулирующем влиянии факторов окружающей среды). Маркеры аутоиммунного процесса присутствуют у 85-90% пациентов с инсулинзависимым диабетом при первичном выявлении гипергликемии натощак, в их числе антитела к инсулину - примерно в 37% случаев. Антиинсулиновые антитела могут обнаруживаться за много месяцев, а в некоторых случаях и лет до появления клинических признаков заболевания. Показания к назначению: расширенное обследование лиц с отягощенной наследственностью по сахарному диабету. В сложных случаях при решении вопроса о назначении инсулинотерапии при диабете 1 типа (особенно в детском возрасте).

Антитела к рецепторам инсулина. Избыток антител к периферическим инсулиновым рецепторам часто служит маркером развития сахарного диабета типа II. Разрушение инсулиновых рецепторов является следствием аутоиммунного процесса, когда аутоантитела воспринимают инсулиновые рецепторы как антигены и разрушают их, что приводит к значительному снижению чувствительности к инсулину инсулинзависимых клеток. Эффективность действия инсулина при прежней концентрации его в крови становится недостаточной для обеспечения адекватного углеводного обмена. В результате этого развиваются первичные нарушения углеводного обмена. Блокирующие АТ к ИР вызывают инсулинорезистентность, а стимулирующие АТ - идиопатическую гипогликемию.

Аутоантитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ)- Аутоантитела к тиреоглобулину в сыворотке - это антитела к предшественнику гормонов щитовидной железы. Они связывают тиреоглобулин, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым гипотиреоз. Определение антител к тиреоглобулину проводится для оценки выраженности аутоиммунных реакций при заболеваниях щитовидной железы.

Повышение уровня антител к тиреоглобулину наблюдается при болезни Грейвса (у 51% пациен-

тов); тиреоидите Хашимото (у 97%); дифференцированной карциноме щитовидной железы (у 15 - 30%); идиопатической миксидеме (у 95%); пернициозной анемии (у 20% низкие титры); подостром тиреоидите Quervain (низкие титры); других аутоиммунных болезней и хромосомных нарушениях (синдромы Турнера, Дауна) – небольшое увеличение [3,4].

Антитела к рецепторам ТТГ - Специфический компонент мембран клеток щитовидной железы; избыток антител к нему - частый маркер развития тиротоксикоза (болезни Грейвса-Базедова). Гиперфункция щитовидной железы при болезни Грейвса объясняется образованием антител к ТТГ-рецепторам (Trab). Trab связываются с рецептором ТТГ поверхности тиреоцитов и выступают в качестве тиреотропных агонистов, активируя механизмы, которые ведут к увеличению выработки и высвобождения гормонов щитовидной железы. Антитела к этим рецепторам являются гетерогенными по своему характеру, таким образом, они могут проявлять как стимулирующее, так и тормозящее действие, но в целом преобладает стимулирующее действие. Основные показания к назначению анализа: дифференциальная диагностика гипертиреоза; оценка эндокринной офтальмопатии, наблюдение за беременными женщинами с болезнью Грейвса в анамнезе; мониторинг болезни Грейвса; оценка гипотиреоза, когда подозревается наличие блокирующих антител; оценка пациентов с заболеваниями щитовидной железы, у которых клиническая картина изменяется или является нетипичной [3,4].

Антитела к AdrM-D/C-0 - Мембранный антиген клеток мозгового вещества надпочечников; избыток антител к нему часто указывает на изменения в паренхиме надпочечников (любого генеза); часто наблюдаются при длительном стрессе, инфекционных, опухолевых и аутоиммунных поражениях надпочечников [3,4].

Антитела к Spg-0.6 - Мембранный антиген, общий для клеток простаты и сперматозоидов; избыток антител к нему часто указывает на 1. У мужчин: Признак изменений в паренхиме простаты (простатит; опухолевый процесс) 2. У женщин: у женщин - признаком эндометрита или воспалительного процесса в других органах малого таза. Может вести к снижению фертильности [3,4].

Антитела к S100 - Белок S100 - регулятор множества клеточных функций (регуляция апоптоза, трофический фактор серотонинергических нейронов и др.). S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Результаты исследования S-100 можно использовать для предсказания возможного развития различных симптомов при черепно-мозговых травмах, состояниях после ушибов и сотрясений головного мозга. Показания анализа на белок S-100: мониторинг течения и контроль успешности терапии злокачественной меланомы, раннее выявление рецидивов и метастазов; в качестве дополнительного теста в комплексе обследований при потенциальном повреждении мозга (в том числе, травматические

повреждения мозга, инсульт) для общей оценки и прогноза неврологических последствий [3,4].

Антитела к GFAP- белок GFAP - специфический белок филаментов астроцитов; рост антител ему сопровождается пролиферацией клеток астроглии (глиоз) и нарушения электролитного баланса в ЦНС. Признаки глиоза (сосудистого, посттравматического или опухолевого генеза); При выраженных изменениях – может развиваться повышенная судорожная готовность, судорожный синдром. Этот маркер используется, главным образом для того, чтобы отличить новообразования астроцитарного происхождения от других новообразований в центральной нервной системе. Благодаря высокой специфичности и раннему высвобождению из ЦНС после травматического повреждения мозга, GFAP может оказаться очень полезным маркером для ранней диагностики [3,4].

Антитела к ОБМ - белок ОБМ - специфический белок миелиновых оболочек аксонов. Рост антител ему сопровождается патологические изменения в нервных волокнах (чаще – при механическом повреждении, реже - при демиелинизирующих заболеваниях) Уровень MBP повышается при травмах ЦНС, опухолях, рассеянном склерозе, подостром склерозирующем панэнцефалите, вирусных энцефалитах и др. Также уровень MBP повышается в течение нескольких дней после инсульта и отражает деструкцию миелиновых оболочек [3,4].

Анализ количественных изменений в содержании специфических ауто-АТ, может служить удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации [2,3,5,7,10,11]. В лабораториях всего мира проводятся определения содержания множества разных ауто-АТ (к ДНК, кардиолипину, бета2-гликопротеину, глутаматдекарбоксилазе, коллагену, инсулину и т.п.). Однако почти все исследования такого рода (за редчайшими исключениями) имеют два принципиальных недостатка. Во-первых, предлагаемые коммерческие наборы предназначены для выявления ауто-АТ, которые, как принято думать, являются маркерами тех или иных системных или органоспецифических аутоиммунных болезней. При этом не уделяется никакого внимания выявлению и анализу изменений, отражаемых ауто-АТ-маркерами несравненно более распространенных и разнообразных соматических заболеваний, с которыми приходится ежедневно встречаться врачам разных специальностей. Во-вторых, делать сколько-нибудь серьезные диагностические и/или прогностические заключения, базируясь только на однопараметрической оценке содержания ауто-АТ одной определенной специфичности принципиально недопустимо [3,4]. Основная клинически значимая информация отражается не в содержании отдельных ауто-АТ, а в изменениях (аномалиях) «профилей» относительного содержания множества ауто-АТ. Почему же сдвиги продукции специфических ауто-АТ являются, возможно, самым ранним признаком начинающихся патологи-

ческих изменений? Возможно, это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные органнне функции [3,4,6]. Именно так, например, обеспечивается надежность функций почек и печени [1]. А любой хронический патологический процесс, сопровождающийся аномальной активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь спустя месяцы или даже годы может достигнуть стадии, на которой будет возможно выявить характерные биохимические и клинико-функциональные изменения [7,10].

#### Список литературы

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Издание 4-е. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 490-491.
2. Мальцев С.В. Мансурова Г.Ш., Полетаев А.Б. Диагностическое и прогностическое значение определения аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 6. – С. 60-64.
3. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.

4. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или Как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина XXI век. – 2008. – № 2 (11). – С. 84-91.

5. Симонова А.В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека // Материалы 1-й московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии», 2005. – С. 91-92.

6. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // Медицина XXI век. – 2008. – № 4 (13). – С. 10-20.

7. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and Preventing Autoimmunity, myth or reality // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1069. – P. 322-346.

8. Notkins A.L. New predictors of disease // Scientific American, 2007. – Vol. 296. – N 3. – P. 72-80.

9. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. - Autoimmunity. – 2004. – Vol. 37. – P. 295-299.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Э.А. Фазлыева, М.П. Миронова,  
Г.Г. Фасхутдинова, Д.В. Исламгулов**

**ООО Центр медицинских технологий  
Учреждение Российской академии наук Институт биохимии  
и генетики Уфимского научного центра РАН**

**Фазлыева Эльза Ахметовна**, врач акушер-гинеколог,  
репродуктолог, директор ООО «Центр медицинских технологий»,  
канд. мед. наук,

**Миронова Марина Петровна**, врач-репродуктолог  
ООО «Центр медицинских технологий»,

**Фасхутдинова Гульназ Габдулахатовна**, научный сотрудник  
ИБГ УНЦ РАН, эмбриолог ООО «Центр медицинских технологий»,  
канд. биол. наук,

**Исламгулов Денис Владимирович**, научный сотрудник ИБГ УНЦ  
РАН, заведующий эмбриологической лабораторией  
ООО «Центр медицинских технологий», канд. мед. наук,  
450078, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Кирова, д. 52,  
тел. 8 (347) 248-13-54,  
e-mail: ufadoctor@mail.ru

Несомненный прогресс в клинической онкологии подтверждается увеличением выживаемости больных злокачественными новообразованиями всех типов и нозологий. Значительную долю среди онкологических больных, прошедших противоопу-

холевое лечение, составляют лица репродуктивного возраста и дети. Благодаря развитию медицинских технологий стало возможным перед лучевой и химиотерапией получать, замораживать и хранить яйцеклетки, эмбрионы и ткань яичника и таким образом сохранить репродуктивный потенциал у онкобольных.

**Ключевые слова:** рак, сохранение фертильности, яйцеклетки, овариальная ткань, криоконсервация.

## CURRENT FERTILITY PRESERVATION METHODS IN WOMEN WITH CANCER

**E.A. Fazlyeva, M.P. Mironova, G.G. Faskhutdinova, D.V. Islamgulov**

Medical Technology Center  
Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center  
of Russian Academy of Sciences

*Advances in the diagnosis and treatment of cancer have greatly enhanced the life expectancy of women with cancer. As a result, there is a growing population of adolescent and adult long-term survivors of cancer. The continuous development of techniques of assisted human reproduction has led to important strategies in an attempt to maintain reproductive function in patients subjected to chemo- and radiotherapy treatment of cancer, among them cryopreservation of embryos, gametes, and ovarian cortical tissue.*

**The key words:** cancer, fertility preservation, oocytes, ovary tissue, cryopreservation.

### **Введение**

По данным официальной статистики, в 2011 году в Республике Башкортостан (РБ) зафиксировано 11092 случая впервые установленного диагноза рака, среди которых - 5853 пациентов женского пола. Значительную долю среди онкологических больных, прошедших противоопухолевое лечение, составляют лица репродуктивного возраста и дети. Согласно данным Министерства здравоохранения РБ, полученным за последнюю декаду, первичная онкологическая заболеваемость до 45 лет выросла с 266,1 (2002 г.) до 278,5 (2011 г.) [1]. После излечения пациенты должны иметь возможность сохранить нормальное качество жизни, в том числе имеют право претендовать на реализацию репродуктивной функции.

Повышение качества диагностики и лечения рака среди детей, подростков и взрослых значительно увеличили 5-летнюю выживаемость у пациентов моложе 40 лет, а, следовательно, и долю людей, подверженных проблеме бесплодия вследствие преждевременного истощения гонадной функции. Кроме того, современные медицинские технологии позволяют заметно расширить границы репродуктивного периода.

В структуре онкологических заболеваний женщин наиболее частыми являются злокачественные заболевания репродуктивной сферы, среди них: рак молочной железы (48,3%), шейки (26,5%) и тела (4,7%) матки, яичников (20,5%). Средняя пятилетняя выживаемость составила 66,6%. Среди нерепродуктивной сферы наиболее частыми являются рак щитовидной железы, лимфома Ходжкина,

пик заболеваемости которых приходится на репродуктивный возраст [1].

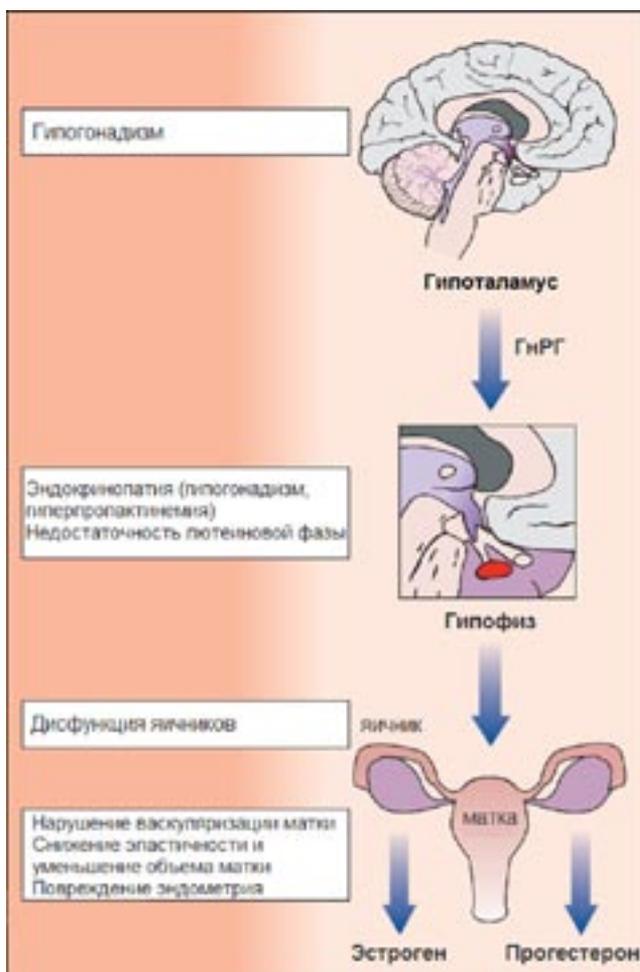
Современные медицинские технологии предлагают различные варианты сохранения фертильности у онкологических больных, в том числе: овариальная стимуляция и заморозка неоплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов, заморозка и трансплантация овариальной ткани, применение агонистов ГнРГ и транспозиция яичника. Скоординированная работа специалистов репродуктивной медицины и онкологов может дать реальную возможность пациенткам иметь здоровое потомство после цитотоксической терапии.

### **Влияние лучевой и химиотерапии на репродуктивные органы**

У женщин, заболевших онкологической патологией, репродуктивная функция страдает как вследствие самого заболевания, так и в результате проводимой терапии. Факторами риска развития бесплодия при проведении противоопухолевого лечения являются возраст, степень цитотоксичности и дозировка применяемых химиопрепаратов, а также необходимость проведения лучевой терапии на область малого таза.

Агрессивная химиотерапия и лучевая терапия повреждают репродуктивную систему на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и половых гонад (рисунок 1). Например, при лечении опухолей головного мозга у детей в препубертатном возрасте облучение в дозе 24 Грей и выше может вызвать задержку полового созревания. Доза менее 24 Грей может вызвать раннее или преждевременное половое созревание. У пациенток с относительно низкой

дозой облучения головного мозга (18-24 Грей) может наблюдаться низкая секреция лютеинизирующего гормона, что может приводить к недостаточности лютеиновой фазы цикла и невынашиванию [17].



**Рис. 1. Влияние лучевой терапии на репродуктивную функцию женщины**

Влияние лучевой и химиотерапии на яичники зависит от дозы и возраста пациента и отражается в снижении как эндокринной, так и репродуктивной функций [19]. Тотальное облучение при пересадке костного мозга в подавляющем большинстве случаев заканчивается стойкой потерей функции яичников. Лучевая терапия приводит к потере функции яичников при дозе облучения малого таза 20,3 Грей в первые годы жизни, 18,4 Грей - в возрасте 10 лет, 16,5 Грей - в возрасте 20 лет и 14,3 Грей - в возрасте 30 лет [31].

Аналогично с возрастом увеличивается чувствительность яичников к химиотерапии (таблица 1). По данным Larsen и соавт., у подростков до 15 лет в 4 раза увеличивается риск преждевременного истощения яичников, в то время как в возрасте 21-25 лет - в 27 раз [22]. Полная аменорея по данным Shalet S. наступала при дозе 5 гр. циклофосфамида у пациенток > 40 лет, и в дозе 9 гр. и 20 гр. у пациенток 30-40 лет и 20-30 лет соответственно [27]. Химиотерапия в первую очередь затрагивает растущие фолликулы и лишь затем - примордиальный пул [24].

**Таблица 1**

**Риск возникновения перманентной аменореи у женщин после лучевой и химиотерапии [23]**

Степень риска	Вид лечения
Высокий риск (>80%)	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/тотальной лучевой терапией/ бусульфаном; Лучевая терапия области яичников; CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина);
Средний риск	CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин 30-39 лет (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина); AC 4-кратно у женщин 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом);
Низкий риск (<20%)	ABDV (доксорубицин/блеомицин/винбластин/дакарбазин) CHOP 4-6 циклов (циклофосфамид/ доксорубицин/винкристин/преднизон) CVP (циклофосфамид/винкристин/преднизон) AML (антрациклин/цитарабин) ALL (мультиагентная) CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин моложе 30 лет (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина); AC 4-кратно у женщин моложе 40 лет (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом);
Очень низкий риск или отсутствие такового	Винкристин Метотрексат Фторурацил
Нет информации о риске	Таксаны Оксалиплатин Иринотекан Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб) Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)

Пременопаузальная матка является более уязвимой к воздействию облучения, чем после наступления месячных. Облучение в дозе 14 – 30 Грей может привести к дисфункции этого органа. Считается, что в первую очередь страдают процессы васкуляризации, и задерживается рост матки [25].

Таким образом, агрессивная химиотерапия и лучевая терапия повреждают репродуктивную систему у женщин на всех уровнях: гипоталамо-гипофизарной системы, яичников и на уровне матки. Для сохранения репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями разработаны методики получения и криоконсервации ооцитов, эмбрионов и ткани яичника. С целью сохранения фертильности при лучевой терапии области малого таза в практике применяют транспозицию яичника из зоны облучения. При химиотерапии - гормональное подавление функции яичников.

### **Овариальная стимуляция и криоконсервация неоплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов**

Стимуляция суперовуляции показана женщинам репродуктивного возраста с достаточным овариальным резервом, получающим химиотерапию или другое лечение с высоким риском преждевременного истощения яичников. Следует иметь в виду, что гормональная стимуляция требует отсрочки начала химиотерапии минимум на две недели. Для овариальной стимуляции обычно используется протокол с антагонистом ГнРГ, так как он ассоциирован с низким риском возникновения синдрома гиперстимуляции яичников [3]. В случае гормонозависимой опухоли стимуляция может сопровождаться ежедневной инъекцией 5 мг летрозола одновременно с инъекцией гонадотропина.

Полученные яйцеклетки могут быть заморожены сразу после пункции фолликулов или после оплодотворения. Чтобы повысить процент оплодотворения, используется интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ) вне зависимости от показателей спермограммы.

Заморозка эмбрионов является безопасной, широко используемой рутинной методикой любой лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первый ребенок, полученный из замороженного эмбриона, появился на свет еще в 1984 году [33]. Существуют два протокола заморозки эмбрионов – медленная и быстрая заморозка, ее еще называют витрификация. После заморозки эмбрионы хранят в жидком азоте при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$ . Срок хранения эмбрионов может составлять несколько десятков лет. После оттаивания эмбрионы можно подсаживать в полость матки в заместительном, естественном или стимулированном циклах. Согласно результатам мета-анализа данных, опубликованных до 2009 года, средний процент выживания эмбрионов на стадии бластоцисты после витрификации достигает 89%, а процент беременностей после переноса размороженных эмбрионов составляет 53% [2].

Для криоконсервации полученных яйцеклеток также применяются методики медленного и быстрого замораживания (витрификации). Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований показывают, что метод витрификации ооцитов является наиболее эффективным [16]. Японскими учеными во главе с проф. М. Kuwayama удалось усовершенствовать методику витрификации с выживанием всех ооцитов после разморозки. В результате применения данной методики в циклах ЭКО с использованием замороженных ооцитов процент беременностей составил 49,1% [14, 15].

#### **Криоконсервация овариальной ткани**

Заморозка ооцитов и эмбрионов, уместная для половозрелых женщин, практически неприменима для детей. Кроме того, для проведения данной процедуры необходима гормональная стимуляция яичников, что небезопасно при гормонозависимых опухолях, а отсроченное начало химиотерапии, являющееся условием реализации указанной ме-

тодики, при ряде заболеваний противопоказано. В таком случае альтернативой может выступать криоконсервация ткани яичников.

Первый опыт заморозки ткани яичника был описан в 1996 г. С тех пор многочисленные эксперименты показали, что овариальная ткань может быть успешно заморожена и оттаяна [20]. Криоконсервация овариальной ткани показана для девочек и женщин до 35-37 лет с соответствующим возрасту овариальным резервом и подвергающихся лучевой или химиотерапии. Забор ткани яичника производится при прогнозируемой потере всего пула яйцеклеток. Однако, данная методика не применима к женщинам с диагнозом рак яичников и онкологическими заболеваниями с высоким риском метастазирования в яичники (гематологическая неоплазия, метастазирующий рак молочных желез и др.). Забор яичниковой ткани и последующая криоконсервация не требуют отсрочки начала лечения и могут быть проведены незамедлительно. К дополнительным преимуществам данной методики относят возможность сохранить большее количество гамет (примордиальных фолликулов), а также отсутствие необходимости применения гормональной терапии в процессе восстановления репродуктивной и эндокринной функций.

Забор овариальной ткани проводится по возможности лапароскопическим путем. Доставка биоматериала от операционной до криолаборатории должна производиться в кратчайшие сроки (не более 20 часов) в специальной среде и в охлажденном контейнере [5]. Обязательным является гистологическое и иммуногистологическое исследование полученного материала на отсутствие метастазов опухоли, инфекционного поражения и для подтверждения наличия фолликулов.

Наиболее эффективной методикой сохранения овариальной ткани является техника медленного замораживания [21]. После размораживания возможна ортотопическая или гетеротопическая трансплантация ткани. Причем ортотопическая трансплантация показала лучшие результаты [28]. На сегодняшний день все еще остаются открытыми некоторые вопросы, а именно: в какое место лучше переносить трансплантант, применять ли методы ЭКО или ожидать спонтанную беременность и как следует лечить пациента после трансплантации. Однако показано, что в большинстве случаев трансплантация должна проводиться не ранее чем через 2 года после окончания лечения с согласия онколога и в период, когда риск рецидива рака минимален [28].

По состоянию на 2009 год в мире проведено более 50 операций по аутоотрансплантации овариальной ткани после заморозки. В 2004 году описано рождение первой девочки после ортотопической аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичников [18]. На момент публикации в мире родилось 14 детей после применения данной методики у онкологических больных. Беременности возникали как спонтанно, так и с применением методов ВРТ. Процент беременностей в среднем достигал 30% на трансплантацию, однако процент живорожде-

ния был ниже (16,6%) [26]. Следует отметить, что максимальный рекомендованный возраст для криоконсервации овариальной ткани составляет 35-37 лет. Однако остается риск ретрансплантации опухолевой ткани. На сегодняшний день описан единственный подобный случай при лимфоме Ходжкина [10].

#### **Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)**

К фармакологическим методам защиты яичников во время проведения терапии рака относят снижение секреции гонадотропинов и цикличности функции яичников при помощи оральных контрацептивов или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона. Методика применяется у женщин моложе 40 лет. Агонисты ГнРГ не вызывают серьезных побочных эффектов и могут даже уменьшать вызванные химиотерапией осложнения, такие как менометроррагия, поэтому их применение при проведении химиотерапии имеет клинически положительное воздействие [12].

Проведенные в период с 1966 по 2008 годы исследования 234 пациентов показали высокую эффективность комбинации химиотерапии с аГнРГ: всего 9% случаев преждевременного истощения яичников (из 234) против 59% случаев, когда применялась только химиотерапии (345 пациентов) [6].

В 2009-2010 гг. были опубликованы три мета-анализа, подтверждающие снижение отрицательного воздействия химиотерапии на яичники при использовании аГнРГ [7, 8, 13]. Clowse и соавторы (2009) показали, что аГнРГ эффективны для сохранения овариальной функции (Relative risk, RR=1,68), а группа ученых во главе с Ben-Ahron обнаружила, что применение аГнРГ достоверно снижает развитие аменореи (RR=0,26) [8, 13].

При использовании препаратов аГнРГ на первом этапе в гипофизе усиливается выработка лютеинизирующего и фолликул-стимулирующего гормонов, однако через некоторое время за счет высокой активности препаратов синтез естественных гормонов прекращается. Данный процесс может занимать несколько дней, поэтому инъекции аГнРГ следует начинать за неделю до химиотерапии. Если необходимо снизить эффект аГнРГ - применяются антагонисты ГнРГ по аналогичной аГнРГ схеме в течение 6 дней [29]. Воздействие аГнРГ должно продолжаться как минимум 1-2 недели после последнего цикла химиотерапии.

Одним из побочных действий аГнРГ является возникновение симптомов менопаузы. Показано, что лечение аГнРГ в течение 6 месяцев приводит к уменьшению костной массы тела [13]. Также существует теоретический риск уменьшения эффективности химиотерапии с использованием аГнРГ у пациентов с гормонозависимой формой рака молочных желез, однако на сегодняшний день нет опубликованных исследований в данной области.

#### **Хирургическая транспозиция яичников**

Перемещение яичников хирургическим путем рекомендуется при необходимости лучевой облучения тазовой области. Лучевая терапия в дозе 2 Грей приводит к потере 50% примордиальных

фолликулов [30]. Вероятность преждевременного истощения яичников у женщин 20 лет и старше при облучении дозой в 15 Грей практически 100% [32].

Во время лапароскопической операции яичник обычно перемещается кранио-латерально и фиксируется специальными клипсами для максимального удаления от зоны облучения [11]. В связи с тем, что данная процедура не исключает вероятность снижения овариальной функции, рекомендуется одновременно провести забор и криоконсервацию яичниковой ткани. Согласно опубликованным данным, успешность подобных операций достигает 85% у пациенток с регулярным менструальным циклом моложе 40 лет [9].

Среди недостатков методики описан неспецифический абдоминальный пост-операционный дискомфорт, являющийся результатом в большинстве случаев перитонеальной адгезии или воспаления. В группе 51 пациента после перемещения яичников в 9 случаях было необходимо дополнительное хирургическое вмешательство для уменьшения боли [4].

Многообразие репродуктивных технологий в настоящее время позволяет подобрать оптимальный способ сохранения способности к деторождению как одной из важнейших составляющих высокого качества жизни. В современной онкологии сохранение высокого качества жизни пациента, в том числе и фертильности, является такой же важной задачей, как и собственно излечение. Врачи должны быть подготовлены к обсуждению с онкологическими больными вопросов репродукции с разъяснением возможных последствий лечения и альтернативах сохранения фертильности вне зависимости от возраста и семейного положения пациентов в момент начала терапии.

#### **Список литературы**

1. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения РБ в 2011 году. – Уфа: Министерство здравоохранения РБ, Медицинский информационно-аналитический центр, 2012. – 152 с.
2. AbdelHafez F., Desai N., Abou-Setta A., Falcone T., Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultrarapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biomed Online*. - 2010. – Vol. 20(2). – P. 209-222.
3. Al-Inany H., Abou-Setta A., Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review // *Reprod Biomed Online*., 2007. – Vol. 14. – P. 640-649.
4. Anderson B., LaPolla J., Turner D., Chapman G., Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer // *Gynecol Oncol*. - 1993. – Vol. 49. – P.206-214.
5. Andersen C., Rosendahl M., Byskov A., Loft A., Ottosen C., Dueholm M., Schmidt K., Andersen A., Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/ thawed ovarian tissue // *Hum Reprod*. - 2008. – Vol. 23. – P. 2266-2272.
6. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E (2008) GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data // *Hum Reprod Update*. - 2010. - Vol. 14. – P. 553-561.

7. Bedaiwy M., Abou-Setta A., Desai N., Hurd W., Starks D., El-Nashar S., Al-Inany H., Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95. - P. 906-914.
8. Ben-Aharon I., Gafer-Gvili A., Leibovici L., Stemmer S. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* - 2010. - Vol. 122. - P. 803-811.
9. Bisharah M., Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure // *Am J Obstet Gynecol.* - 2003. - Vol. 188. - P. 367-370.
10. Bittinger S., Nazaretian S., Gook D., Parmar C., Harrup R., Stern C. Detection of Hodgkin lymphoma within ovary tissue // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95(2). - P. 3-6.
11. Bloemers M., Portelance L., Legler C., Renaud M., Tan S. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2010. - Vol. 31. - P. 194-197.
12. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum Reprod Update.* - 2008. - Vol. 4. - P. 543-552.
13. Clowse M., Behera M., Anders C., Copland S., Coffman C., Leppert P., Bastian L. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt).* - 2009. - Vol. 18(3). - P. 311-319.
14. Cobo A., Kuwayama M., Perez S., Ruiz A., Pellicer A., Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method // *Fertil Steril.* - 2008. - Vol. 89. - P. 1657-1664.
15. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial // *Hum Reprod.* - 2010. - Vol. 25. - P. 2239-2246.
16. Cobo A., Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil Steril.* - 2011. - Vol. 96(2). - P. 277-285.
17. Critchley H., Wallace H. Impact of cancer treatment on uterine function // *J Natl Cancer Inst Monogr.* - 2005. - Vol. 34. - P. 64-68.
18. Donnez J., Dolmans M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J., Martinez-Madrid B., van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364(9443). - P. 1405-1410.
19. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P., Van Langendonck A., Demylle D., Dolmans M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update.* - 2006. - Vol. 12(5). - P. 519-535.
20. Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue // *Reprod Biomed Online.* - 2005. - Vol. 10(6). - P. 729-734.
21. Isachenko V., Isachenko E., Weiss J., Todorov P., Kreienberg R. Cryobanking of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: comparison of vitrification and conventional freezing // *Cryo Lett.* - 2009. - Vol. 30. - P. 449-454.
22. Larsen E., Müller J., Schmiegelow K., Rechnitzer C., Andersen A. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. - Vol. 88(11). - P. 5307-5314.
23. Lee S., Schover L., Partridge A., Patrizio P., Wallace W., Hagerty K., Beck L., Brennan L., Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol. 20. - №24(18). - P. 2917-2931.
24. Lo Presti A., Ruvolo G., Gancitano R., Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2004. - Vol. 5(113). - P. 33-40.
25. Meirou D., Biederman H., Anderson R., Wallace W. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction // *Clin Obstet Gyn.* - 2010. - Vol. 53(4). - P. 727-739.
26. Schmidt K., Rosendahl M., Ernst E., Loft A., Andersen A., Dueholm M., Ottosen C., Andersen C. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience // *Fertil Steril.* - 2011. - Vol. 5(2). - P. 695-701.
27. Shalet S. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients // *Cancer Treat Rev.* - 1980. - Vol. 7(3). - P. 141-152.
28. von Wolff M., Donnez J., Hovatta O., Keros V., Maltaris T., Montag M., Salle B., Sonmezer M., Andersen C. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation // *Eur J Cancer.* - 2009. - Vol. 45. - P. 1547-1553.
29. von Wolff M., Kammerer U., Kollmann Z., Santi A., Dietl J., Frambach T. () Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but do not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95(1). - P. 452-454.
30. Wallace W., Thomson A., Kelsey T. The radio-sensitivity of the human oocyte // *Hum Reprod.* - 2003. - Vol. 18. - P. 117-121.
31. Wallace W., Thomson A., Saran F., Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2005. - Vol. 62(3). - P. 738-744.
32. Wo J., Viswanathan A. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2009. - Vol. 73(5). - P. 1304-1312.
33. Zeilmak G., Alberda A., van Gent I. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos // *Fertil Steril.* - 1984. - Vol. 42. - P. 293-296.

## **ХУНАФИН САУБАН НУРЛЫГАЯНОВИЧ**

### ***К 75-летию со дня рождения***

7 июля 2012 года исполняется 75 лет со дня рождения, 52 года врачебной и 45 лет научно-педагогической деятельности известного отечественного хирурга, педагога и ученого, доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕ, МТА, заслуженного врача РБ и РФ, заслуженного работника высшей школы РФ, почетного заведующего кафедрой Башкирского государственного медицинского университета, члена правления Общероссийской общественной организации «Российское общество скорой медицинской помощи», члена правления Всероссийского общественного объединения «Мир без ожогов», профессора кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ИПО БГМУ Саубана Нурлыгаяновича Хунафина.

Саубан Нурлыгаянович родился 7 июля 1937 г. в селе Ново-Каръявды Чекамагушевского района Башкирской АССР. В 1954 году поступил в Башкирский государственный медицинский институт (впоследствии университет), который окончил в 1960 году и в течение 7 лет работал хирургом в Шаранском и Иглинском районах Республики Башкортостан. В 1967 году поступил в аспирантуру при кафедре госпитальной хирургии БГМУ. В дальнейшем он успешно защитил кандидатскую диссертацию (1970 г.), а затем и докторскую (1986 г.) диссертацию и в 1989 году стал профессором кафедры госпитальной хирургии. В том же году он избирается заведующим вновь созданной кафедры скорой помощи и медицины катастроф, которая была открыта после крупной техногенной катастрофы вблизи ст. Улу-Теляк (1989 г.). Одновременно профессора С.Н. Хунафина



избирают деканом ФУВ, а в 1997 году после преобразования факультета в институт последипломного образования - директором этого института. На этом посту С.Н. Хунафин проработал до 01.04.2006 г., в 2001-2003 гг. исполнял обязанности проректора по лечебной работе.

Основные научные работы профессора Хунафина С.Н. посвящены диагностике, лечению, реабилитации больных спаечной болезнью брюшины, организации оказания неотложной и специализированной помощи обожженным, больным с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, оказанию неотложной медицинской помощи пострадавшим на этапах медицинской эвакуации при техногенных катастрофах.

Профессором Хунафиным С.Н. был создан комплекс реабилитации больных, страдающих спаечной болезнью брюшины и профилактики повторного образования брюшинных спаек после проведения корригирующих операций на органах брюшной полости. На основании научных исследований профессора Хунафина С.Н. в медицинские показания санатория «Якты-куль» и курорта «Красноусольск» включено лечение больных спаечной болезнью брюшины; рекомендации и критерии оценки степени утраты трудоспособности лиц, страдающих спаечной болезнью брюшины, внедрены в работу медико-социальных экспертных комиссий Республики Башкортостан и других регионов.

В 2001 году на кафедре скорой помощи и медицины катастроф был открыт курс термической травмы, который очень скоро стал крупным центром подготовки врачей по этому профилю в Республи-

ке Башкортостан и проведения научно-исследовательских работ. Совместно с институтом органической химии Уфимского научного центра РАН был получен грант РАН «Физико-химические основы создания полимерных материалов с управляемыми свойствами для медицинского применения на основе полимеров природного происхождения» (2008-2010 гг.). Получены гранты АН РБ «Оптимизация оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с острой черепно-мозговой травмой» (2007-2008 гг.), «Оценка медицинских аспектов тяжести последствий дорожно-транспортных происшествий в зонах геомагнитных аномалий» (2008-2009 гг.), совместно с Национальным научно-исследовательским институтом общественного здоровья РАМН «Анализ структуры травматических повреждений по профилю и степени тяжести у различных участников дорожного движения» (2008 г.) гранта РФ и региона Поволжье.

Под руководством профессора Хунафина С.Н. в Республиканском ожоговом центре МЗ РБ разработан и запатентован ряд устройств, способов по лечению обожженных. Использование оригинальной сетки-кровати для временного размещения обожженных позволило снизить частоту инфицирования ожоговых ран, сократить сроки их лечения.

В лечении обожженных внедрена СПСА-вакцина и церулоплазмин для профилактики гнойно-септических осложнений ожоговой болезни. Им опубликовано 720 работ. Он автор 11 монографий, справочников и руководств. Им получено 54 патента РФ на изобретение и полезную модель. Под его руководством выполнены 23 кандидатские диссертации. Он – участник многих Международных,

Всероссийских, республиканских конференций в качестве докладчика, члена оргкомитета по организации службы скорой медицинской помощи, медицины катастроф, хирургии, комбустиологии.

Профессор Хунафин С.Н. – «Отличник здравоохранения», «Заслуженный изобретатель», хирург высшей категории. Он – основатель школы комбустиологов РБ, Председатель правления регионального отделения «Российское общество скорой медицинской помощи» и комбустиологов РБ.

Профессор Хунафин С.Н. – член редакционного совета журнала «Скорая медицинская помощь» (г. Санкт-Петербург). Он награжден «Золотым скальпелем» (2004 г.), утвержденным ассоциацией хирургов РБ, золотым знаком Общероссийской общественной организации «Мир без ожогов», дипломами БГМУ «За верность профессии» (2009г.), «Лучший заведующий кафедрой по инновационной деятельности» (2006 г., 2007 г., 2009 г.).

Свой юбилей Саубан Нурлыгаянович встречает новыми научными достижениями, посвященными улучшению результатов лечения больных и пострадавших.

**Правление ассоциаций хирургов,  
врачей скорой медицинской помощи,  
комбустиологов Республики Башкортостан,  
сотрудники кафедры скорой помощи  
и медицины катастроф с курсами  
термической травмы и трансфузиологии  
ИПО БГМУ,  
редакция журнала  
«Креативная хирургия и онкология»**

## **КОРНИЛАЕВ ПАВЕЛ ГРИГОРЬЕВИЧ**

### ***К 60-летию со дня рождения***

Исполнилось 60 лет профессору кафедры госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук Корнилаеву Павлу Григорьевичу.

Павел Григорьевич родился в семье врачей: Григорий Павлович - доцент кафедры госпитальной хирургии, первый декан лечебного факультета Башгосмединститута, Надежда Павловна - заведующая отделением судебной психиатрической экспертизы Республиканской психиатрической больницы, оба - замечательные специалисты высокой квалификации, пользовавшиеся заслуженным авторитетом как в профессиональной среде, так и у пациентов. С момента выбора профессии - поступления в медицинский институт - формирование Павла Григорьевича как врача, несомненно, проходило под влиянием родителей.

По окончании в 1975 году с отличием Башкирского государственного медицинского института в течение 7 лет работал врачом-хирургом городской клинической больницы №6 г. Уфы. За эти годы он сформировался как грамотный специалист, квалифицированный хирург, обладающий широким научным кругозором. С 1979 года возглавляет бригады дежурных хирургов клиники по оказанию экстренной помощи населению, а в 1989 году, в период оказания помощи жертвам Улу-Телякской катастрофы, являлся заведующим сформированного на базе больницы специализированного ожогового отделения. С 1987 года имеет высшую квалификационную категорию хирурга.

С началом педагогической деятельности на кафедре в 1982 году активно включился в научную



деятельность клиники. Опираясь на свой практический опыт и традиции школы госпитальной хирургии, взялся за разработку вопроса улучшения результатов лечения больных послеоперационными вентральными грыжами, что и явилось темой кандидатской диссертации. После ее защиты в 1990 году, переведен на должность доцента кафедры (1993 г.), ученое звание доцента присвоено в 1995 году. С этого времени Корнилаев П.Г. является заведующим учебной частью кафедры, организует и проводит процесс обучения студентов, помогает молодым преподавателям освоить методику преподавания в высшей школе. Сам неоднократно повышал свой профессиональный хирургический и педагогический уровень в ведущих клиниках страны.

Дальнейшие его научные исследования были посвящены вопросам профилактики раневой хирургической инфекции, разработке вопросов эксплантационной герниопластики при грыжах огромных размеров, лечению и профилактике спаечной болезни брюшины. В 1999 году им успешно защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, с октября 2000 года он является профессором кафедры госпитальной хирургии. В настоящее время продолжает активно заниматься лечебной и организационной работой. Является ведущим специалистом Российского федерального центра пластической абдоминальной хирургии, выполняет наиболее сложные операции в клинике. В 2002 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Башкортостан». В 2010 году в номинации «Операция года» Ассоциации хирургов Республики Башкортостан награжден

«Золотым скальпелем». Много времени уделяет обучению молодых специалистов новаторским методикам хирургии. В 2007 году награжден нагрудным знаком «Отличник образования Республики Башкортостан». Является автором более 300 научных работ, 3 монографий. Результатом новаторской деятельности в хирургии стали 32 авторских свидетельства и патента РФ, 36 рационализаторских предложений, внедренных в практику хирургических клиник Уфы, республики и ряда городов России. Неоднократно достойно представлял Клинику и медицинский университет, выступая с докладами на международных, российских и республиканских конференциях хирургов. Является научным руководителем пяти диссертационных работ.

Корнилаев П.Г. пользуется заслуженным авторитетом коллег, уважением студентов и пациентов. Сведения о нем вошли в Башкирскую энциклопедию и книгу-справочник «Хирурги Поволжья и их вклад в медицинскую науку», библиографический

энциклопедический справочник «Медики Республики Башкортостан».

Хочется отметить, что семья Корнилаевых, начиная с родителей, является одним из примеров медицинской династии: супруга, дочь Павла Григорьевича, родной брат и его жена также связали свою жизнь с медициной.

Коллеги, сотрудники клиники поздравляют профессора Павла Григорьевича Корнилаева с его шестидесятилетием и тридцатилетием педагогической деятельности, выражают уверенность, что он еще долгие годы будет плодотворно трудиться, возвращая здоровье людям и отдавая свой опыт и знания новым поколениям врачей.

**Редакция журнала  
«Креативная хирургия и онкология»,  
Ассоциация онкологов  
Республики Башкортостан**

**ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ»**

«Креативная хирургия и онкология» - регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются результаты оригинальных исследований, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы.

Редакция руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» — так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься только статьи, оформленные в соответствии с этими требованиями.

В редакцию направляется 1 экземпляр статьи и ее электронный вариант (подписанный) с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на CD-диске (CD-RW) только в формате \*.doc. Диск должен быть подписан (фамилия автора и название статьи). Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются. Электронный вариант статьи должен полностью соответствовать печатному тексту.

Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные 20 мм. Объем статьи должен составлять не менее 5 страниц печатного текста.

На последней странице основного текста должны быть подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Креативная хирургия и онкология». Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных. Редакция журнала не несет никакой ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.

Для публикации статей аспирантов и соискателей обязательно рекомендательное письмо научного руководителя. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Редакция вправе изъять уже опубликованную статью, если выяснится, что в процессе публикации статьи были нарушены чьи-либо права или общепринятые нормы научной этики.

О факте изъятия статьи редакция сообщает автору, который представил статью рецензенту и организации, где работа выполнялась.

**Схема построения статьи:**

**1.** В начале 1-й страницы приводятся название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, наименование учреждения, где была выполнена работа. Далее приводятся полные Фамилия, Имя, Отчество автора и соавторов, должности, место работы с указанием индекса, рабочего телефона с кодом региона, адрес электронной почты. Далее следует резюме статьи на русском языке, ключевые слова (не более пяти). Резюме должно отражать основную цель исследования и его результат.

**2.** Далее на английском языке название статьи, инициалы, фамилия авторов, учреждение, где выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова. Текст на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту.

**3.** Статья должна иметь введение (содержать краткое введение в проблему), цели и задачи исследования, материалы и методы исследования, результаты, заключение (выводы).

**4.** Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке (сначала публикации на русском языке, далее — иностранные), согласно ГОСТ 7.1-84. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников, то через запятую без пробела) в соответствии с номером в списке литературы.

**5.** Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например, рак молочной железы (РМЖ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

**6.** Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы готовят в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

**7. Рисунки** должны быть четкими, контрастными. Иметь порядковый номер и название. Место в тексте, где должен быть помещен рисунок, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия рисунка. Иллюстрации (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) **представляются в электронном виде отдельными файлами в формате TIFF** (расширение для PC \*.tif) в натуральную величину с расширением 300 dpi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

**8. Таблицы** должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Таблицы должны быть внедрены в текст.

**9. Диаграммы** оформляются аналогично рисункам и **предоставляются в виде отдельных файлов в формате EXCEL** (\*.xls) с указанием номера и названия диаграммы. Место в тексте, где должна быть помещена диаграмма, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия диаграммы.

**10.** Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

**11.** Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

**Образцы оформления литературы:**

<b>Статья в журнале</b>	Сукошко О.Г. Лимфодиссекция при раке почки // Хирургия. — 2003. — №7. — С. 2–5.
<b>Книга</b>	Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. и др. Консервативное лечение рака легкого. - М.: Литтерра, 2005. - 128 с.
<b>Глава в книге, статья в сборнике</b>	Сидоров М.А., Гансе В.В. Экстренные полостные эндоскопические исследования и операции // Хирургия: наука и труд. - Н.Новгород: НГМА, 1999. - С. 48—50.
<b>Редакторы, составители в качестве авторов</b>	Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н.Климова. - Л.: Медицина, 1989. - 176 с.
<b>Материалы конференций</b>	Рак молочной железы. Возможности комбинированного лечения // Тез. докл. II Всерос. науч.практ. конф. с международным участием. - Н. Новгород, 1995. - С. 211-224.
<b>Иностраные издания</b>	1. Irwin D. Antibody responses to hepatitis / D. Irwin, S. Millersbip // Commun. Dis. Public Health. — 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 139-140. 2. Control of hepatitis / F. Averboff, C. Shapiro, B. Bell et al. // J. Amer. Med Assoc. - 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 148-211.